

**PERBEDAAN EFEKTIVITAS GABAPENTIN DENGAN GABAPENTIN
DAN METHYLCOBALAMIN TERHADAP PERBAIKAN RASA
NYERI PADA PASIEN *PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY*
DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA**

TESIS

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Gelar Spesialis Penyakit Saraf
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



Oleh :
Dwi Dewi Kusumo
S 551308003

**PPDS I ILMU PENYAKIT SARAF
LAB/SMF ILMU PENYAKIT SARAF RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA
2017**

**PERBEDAAN EFEKTIVITAS GABAPENTIN DENGAN GABAPENTIN
DAN METHYLCOBALAMIN TERHADAP PERBAIKAN RASA
NYERI PADA PASIEN *PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY*
DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA**

TESIS

**Disusun:
Dwi Dewi Kusumo
S 551308003**

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Jabatan	Nama	Tandatangan	Tanggal
Pembimbing I	Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr., Sp.S(K)..... NIP. 19680707 200312 2 001		Agustus 2017
Pembimbing II	Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F, MM NIP 19500303197609100		Agustus 2017

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal :.....

Mengetahui
Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf
FK UNS/RSDM Surakarta

Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr., Sp.S(K)
NIP. 19680707 200312 2 001

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Dwi Dewi Kusumo

NIM : S S 551308003

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis berjudul PERBEDAAN EFEKTIVITAS GABAPENTIN DENGAN GABAPENTIN DAN METHYLCOBALAMIN TERHADAP PERBAIKAN RASA NYERI PADA PASIEN *PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY* DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya, dalam tesis ini diberi tanda *citasi* dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, Agustus 2017

Yang membuat pernyataan,

Dwi Dewi Kusumo

DAFTAR ISI

Mengetahui.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA	9
A. Landasan Teori	9
B. Kerangka Konsep	67
C. Hipotesis Penelitian	70
D. Originalitas Penelitian	70
Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain	71
BAB III METODE PENELITIAN.....	73
A. Jenis Penelitian	73
B. Tempat dan Waktu Penelitian	73
C. Subjek Penelitian	73
D. Teknik Penetapan Subjek Penelitian.	74
E. Besar Sampel	75
F. Identifikasi Variabel Penelitian.....	76
G. Definisi Operasional Variabel	76
H. Instrumen Penelitian	78
I. Etik Penelitian	79
J. Prosedur Penelitian.....	80
K. Alur Prosedur Penelitian	81
L. Teknik Analisis Data	82
BAB IV HASIL PENELITIAN	73

A. Deskripsi Data Penelitian.	73
B. Analisis Hasil Penelitian.	76
BAB V PEMBAHASAN	83
BAB VI PENUTUP	91
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN.....	95
Lampiran 1.	95
Lampiran 2.	97
Lampiran 3. Analisis Data.....	98

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Diagnosis DM menurut Konsensus Pengelolaan DM (Soebagijo et al, 2011).	9
Tabel 2.	Obat farmakologis untuk penanganan nyeri.....	46
Tabel 3.	Pilihan terapi untuk penanganan nyeri berdasarkan jenis oprasi	47
Tabel 4.	Daftar penelitian sebelumnya mengenai penatalaksanaan pada pasien PDN.....	73
Tabel 5.	Karakteristik Responden	85
Tabel 6.	Data Laboratorium Penelitian	86
Tabel 7.	Hasil analisi VAS sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Gabapentin+methylcobalamin	90
Tabel 8.	Hasil analisi VAS sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Gabapentin	90
Tabel 9	Perbandingan VAS kedua kelompok	91
Tabel 10	Perbandingan Δ penurunan VAS pada kedua kelompok	92

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Bagan patofisiologi disfungsi dan kematian saraf perifer akibat hiperglikemia kronis (Santillan, 2005)	14
Gambar 2.	Mekanisme kerusakan sel saraf pada penderita DM tipe 1 dan 2 (Callaghan, et al, 2012).....	15
Gambar 3.	Kelainan mikrovasklular di pembuluh darah epineural pada pasien DM tanpa ND dibandingkan dengan pasien DM dengan ND. Jumlah pembuluh darah arteri berkurang dan berkelok-kelok, dan adanya shunting arterio-venous, tekanan didalam vena meningkat sehingga menyebabkan dilatasi vena, dan berkelok-kelok (Tsfaye et al. 2012).....	16
Gambar 4.	Patofisiologi terjadinya nyeri neuropati (Baron et al., 2010) .	22
Gambar 5.	Mekanisme Sensitasi Perifer (Sjahrir II, 2006)	32
Gambar 6.	Pain Pathway (Sjahrir II, 2006)	36
Gambar 7.	Wong Baker Faces Pain Rating Scale (Sjahrir II, 2006)	43
Gambar 8.	Verbal Rating Scale (Sjahrir II, 2006).....	43
Gambar 9.	Numerical Rating Scale (Sjahrir II, 2006).....	44
Gambar 10.	Visual Analogue Scale (Sjahrir II, 2006)	45
Gambar 11.	The binding site dari gabapentinoid (Matthews dan Dickenson, 2002).....	54
Gambar 12.	Rumus bangun gabapentin (Matthews dan Dickenson, 2002).....	55

Gambar 13.	Mekanisme Kerja Gabapentin (Matthews dan Dickenson, 2002).....	59
Gambar 14.	Peran methylcobalamin terhadap sel saraf (Venu. M, 2013) .	64
Gambar 15.	Molekul Homocystein (Bostom.A and Lathrop.L, 1997)	65
Gambar 16.	Metabolisme Homocystein (Guntur, 2004).....	67
Gambar 17.	Alur penelitian	78
Gambar 18.	Distribusi VAS sebelum perlakuan pada masing-masing kelompok	88
Gambar 19.	Distribusi VAS setelah perlakuan pada masing-masing kelompok	89
Gambar 20	Kurva evaluasi perubahan intensitas nyeri pada kedua kelompok	92

DAFTAR SINGKATAN

DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
ND	: Neuropati Diabetik
PDN	: <i>Painful Diabetic Neuropathy</i>
ADL	: <i>Activity of Daily Living</i>
QoL	: <i>Quality of life</i>
LISP	: <i>The International Association for the Study of Pain</i>
NND	: Nyeri Neuropati Diabetik
AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
PAT-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-I</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospat Hydrolase</i>
DAG	: <i>Dicylglycerol</i>
N0s	: <i>Nitric Oxyde</i>
NF	: Neurotrophic Factor
E2 (PGE2)	: Prostaglandin
CAD	: <i>Crossed After Discharge</i>
WDR	: <i>Wide Dynamic Range</i>
NMDA	: <i>N-Metil DAspartat</i>
EMG	: <i>Electromyografi</i>
NCV	: <i>Nerve Conduction Velocity</i>

LANSS	: <i>The Leeds Assesment of Neuropathic Symptom and Sign</i>
DN4	: <i>Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire</i>
MNSI	: <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>
MDNS	: <i>Michigan Diabetic Neuropathy Score</i>
CMAP	: <i>Compound Muscle Action Potentials</i>
SNAP	: <i>Sensory Nerve Action Potentials</i>
KHS	: Kecepatan hantar saraf
NPQ	: <i>Neurophatic Pain Quetionare</i>
COX	: Cyclo-Oxygenase
VRS	: <i>Verbal Rating Scale</i>
NRS	: <i>Numerical Rating Scale</i>
VAS	: <i>Visual Analogue Scale</i>
VGCCs	: <i>Voltage-Gated Ca²⁺ channels</i>
HVA	: <i>High-Voltage-Activated</i>
LVA	: <i>Low-Voltage-Activated</i>
PANs	: <i>Primary Afferent Neurons</i>
CRPS	: <i>Complex Regional Pain Syndromes</i>
MTHFR	: Enzim Metiltetrahidrofolat Reduktase
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
DNE	: <i>Diabetic Neuropathy Examination</i>
DNS	: <i>Diabetic Neuropathy Symptoms</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran1 <i>Informed Consent</i>	84
Lampiran 2 <i>Informed Consent</i> RSUD dr. Moewardi	86
Lampiran 3 Analisis Data.....	109

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (ADA, 2014). *Diabetes mellitus* dapat digolongkan menjadi 4 yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lainnya, dan DM gestasional. *Diabetes mellitus* tipe 1 terjadi pada anak-anak dan remaja karena pankreas sangat sedikit bahkan tidak menghasilkan insulin. *Diabetes mellitus* tipe 2, umumnya terjadi pada orang dewasa yang disebabkan oleh adanya kekurangan hormon insulin secara relatif (Soegondo, 2008; Soebagijo *et al*, 2011).

Berdasarkan Atlas Diabetes 2012 sekitar 371 juta penduduk dunia terdiagnosis DM dengan prevalensi 8,3% (Guariguata, 2012). Hal ini menjadikan *diabetes mellitus* sebagai masalah global. Pandemi ini sebagian besar berhubungan dengan DM tipe 2, yang sering asimtomatik pada beberapa pasien dalam jangka waktu lama dan baru terdiagnosis setelah muncul komplikasi (Gudala *et al.*, 2013).

Di Indonesia, meskipun belum didapatkan data pasti tentang epidemiologi penyakit ini, namun berdasarkan sitasi dari Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia oleh Perkeni tahun 2011, menetapkan bahwa di Indonesia prevalensi DM adalah sebesar 14,7% di daerah urban dan 7,2% di daerah rural. Dengan perkiraan tersebut jumlah pengidap diabetes di Indonesia tahun 2030 di daerah urban sebesar 12 juta dan daerah rural sebesar 8,1 juta (Perkeni, 2011). Di pihak lain, suatu studi tentang prediabetes di Indonesia tahun 2009-2010, mendapatkan angka prevalensi pengidap DM sebesar 5,6% atau 1.058 dari 24.417 responden yang menjalani *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) pada

33 provinsi di seluruh Indonesia (Soewondo & Pramono, 2011). Dengan data tersebut dan memperhatikan rata-rata prevalensi neuropati diabetik (ND) dari berbagai survei tersebut di atas maka diperkirakan jumlah ND di Indonesia akan berada pada kisaran 5-10 juta orang pada tahun 2030.

Painful Diabetic Neuropathy(PDN) merupakan komplikasi kronik DM dengan prevalensi sebesar 20-24% pada populasi umum dan menjadi 43-53% di antara pengidap ND, terutama mengenai tungkai bawah sebagai akibat kontrol gula darah yang buruk (Sandoval *et al.*, 2008). Hartemann dan kawan-kawan melengkapi data tersebut dengan menyatakan bahwa pada DM tipe 2 didapatkan prevalensi sebesar 20% dan 5% pada DM tipe 1 (Harteman *et al.*, 2011). Oleh karena sifatnya yang cenderung kronik, PDN di antara populasi pengidap nyeri neuropatik kronik mencapai angka 13-26% (Ziegler, 2009). Shaibani dan kawan-kawan bahkan menyimpulkan bahwa PDN adalah penyebab nyeri neuropatik tersering pada manusia yang biasanya berlangsung kronik (Shaibani *et al.*, 2011).

Prevalensi kasus PDN yang cukup tinggi tersebut berakibat pengaruh PDN terhadap kualitas hidup juga cukup berat. Pasien yang terdiagnosis PDN, akan mengalami nyeri dan parestesia pada tungkai bawah yang berlanjut pada kehilangan kemampuan sensoris yang diikuti dengan *foot injuries*, ulkus kaki diabetiks dan akhirnya *foot destruction* (Bansal *et al.*, 2006). Gejala-gejala tersebut mempunyai dampak terhadap *Activity of Daily Living* (ADL) dan *Quality of life* (QoL) yang sangat individual, bergantung pada persepsi penerimaan pasien.

Aspek yang akan terlibat meliputi morbiditas psikososial seperti depresi, kecemasan, marah, dan kehilangan rasa percaya diri. Hal ini tentu saja akan

berdampak sosial berupa isolasi, keterasingan dan problem rumah tangga (Trippe, 2009). Pendapat yang mirip disampaikan oleh Gore dan kawan-kawan bahwa dari aspek gangguan psikiatris, terdapat hubungan antara tingginya tingkatan nyeri pengidap PDN dengan tingkat ansietas dan depresi, demikian pula terhadap gangguan tidur dan fungsi mental (Gore *et al.*, 2005).

Studi yang dilakukan oleh Currie dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa severitas PDN merupakan faktor prediksi penurunan beberapa skor *health related utility* dan kualitas hidup (Currie *et al.*, 2006). Hal serupa ditemukan dalam penelitian lain yang mendapatkan hasil bahwa dalam 3 bulan pertama 59,6% pengidap PDN memerlukan konsultasi lebih dari 2 konsultan kesehatan, 59% mengalami penurunan produktifitas kerja, 85,5% melaporkan aktivitas mereka terhambat dan 64,4% dari responden yang bekerja mengalami kehilangan pekerjaan dan penurunan produktivitas (Gore *et al.*, 2005).

Painful Diabetic Neuropathy terkenal sulit diobati oleh karena responnya yang rendah terhadap analgetik konvensional (Kirby, 2003). Berdasarkan literatur yang ditulis oleh Siniscalco dan kawan-kawan PDN yang termasuk dalam nyeri neuropatik dapat diklasifikasikan sebagai penyakit yang tidak dapat disembuhkan (Siniscalco *et al.*, 2011). Dengan tidak adanya terapi kuratif yang ideal tersebut, tujuan pokok penanganan PDN adalah mengatasi gejala nyeri baik dengan pendekatan farmakologis maupun non farmakologis dan menjaga kadar gula darah senantiasa dalam batas toleransi. Pendekatan farmakologis yang dilakukan biasanya meliputi penggunaan trisiklik antidepresan, analgesik narkotik, dan antikonvulsan. Akan tetapi pengobatan tersebut mempunyai efek samping yang

cukup mengganggu (Kochar *et al.*, 2004). Penelitian mengenai penggunaan obat oral dalam mengatasi PDN menunjukkan bahwa obat-obatan yang bekerja pada *voltage-gated calcium channel* di kornu dorsalis medula spinalis mempunyai manfaat yang baik. Sebagaimana hasil yang didapatkan pada penelitian Richter dan kawan-kawan dengan pregabalin dan Andersen dan kawan-kawan dengan gabapentin (Richter *et al.*, 2005)

Antikonvulsan gabapentin merupakan analog dari GABA dan berperan dalam meningkatkan konsentrasi serta kecepatan sintesis dari GABA dalam otak. Meskipun efek analgesik gabapentin belum diketahui tapi diperkirakan gabapentin bekerja pada berbagai reseptor di daerah pusat (*multiple central sites*). Gabapentin bekerja dengan mengatur aliran kalsium dalam sel sehingga menurunkan *firing of the transmission cell* dan menurunkan pelepasan *monoamine neurotransmitter* (Harden, 2005). Peran gabapentin pada nyeri neuropati yaitu dalam mengembalikan sistem penghambatan endogen (*endogenous inhibitory systems*) yaitu senyawa yang berperan dalam jalur penghambatan *descending (descending or local inhibitory pathways)* (Chen H *et al.*, 2004). Dibandingkan senyawa opioids, keunggulan dari senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic adalah pada penggunaan berulang/jangka panjang tidak menyebabkan toleransi ataupun ketergantungan (*addiction*) (Gilron I dkk, 2005). Mengingat nyeri neuropati merupakan penyakit yang bersifat kronik, maka penggunaan senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic seperti gabapentin akan lebih menguntungkan.

Methylcobalamin adalah metabolit aktif dari cobalamin. Dengan demikian pemberian methylcobalamin bisa memberikan keuntungan, karena tidak

memerlukan proses konversi didalam tubuh untuk merubah cyanocobalamin menjadi methylcobalamin dan juga tubuh menjadi lebih cepat dalam mempersiapkan methylcobalamin dalam jumlah yang cukup untuk keperluan tubuh. Methylcobalamin sangat penting untuk sintesis DNA selular dan karenanya memberikan kontribusi untuk berbagai fungsi jaringan tubuh, pembentukan selubung mielin, sehingga lebih cepat membagi dan mempercepat proliferasi sistem seluler seperti darah dan epithelium lambung (Venu.M, 2013).

Methylcobalamin adalah co-faktor untuk sintesis metionin. Metilasi homosistein menjadi metionin membutuhkan methylcobalamin dan lima metil tetrahydrofolate. Dengan demikian pemberian methylcobalamin bisa berperan menurunkan homocystein yang merupakan molekul uremia sehingga bisa menurunkan terbentuknya ROS dan resiko komplikasi terhadap integritas dari neuron. Peningkatan jumlah methionin sendiri juga akan merangsang pembentukan lechitin sebagai salah satu bahan pembentuk sel scwan atau myelinisasi (Venu.M, 2013). Disamping itu methylcobalamin juga berperan sebagai co-faktor untuk enzim methylmalonyl-CoA mutase di mitochondria. Isomerisasi metilmalonil-CoA ke suksinil-CoA penting untuk sintesis lipid saraf untuk membentuk myelin.

Berdasarkan uraian di atas, pemberian gabapentin oral pada pasien PDN dapat menurunkan rasa nyeri dengan cara menghambat eksitasi yang berlebihan dari sel saraf sehingga proses terjadinya hiperalgesia dan allodinia bisa dihambat. Pada sisi lain, dengan ditambahkan methylcobalamin oral pada pasien PDN, diharapkan bisa memperbaiki sel saraf yang sudah mengalami demyelinisasi dengan cara meningkatkan jumlah methionin sehingga merangsang pembentukan

lechitin sebagai salah satu bahan pembentuk sel scwan atau myelinisasi. Berdasarkan data tersebut, maka peneliti mencoba untuk menilai apakah didapatkan perbedaan perbaikan nyeri antara terapi tunggal gabapentin dengan terapi kombinasi gabapentin dan methylcobalamin pada pasien PDN.

B. Rumusan Masalah

1. Adakah pengaruh pemberian gabapentin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN?
2. Adakah pengaruh pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN?
3. Adakah perbedaan antara pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral dengan gabapentin tunggal terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral dengan gabapentin tunggal terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN.

2. Tujuan khusus

- a. Membuktikan adanya pengaruh pemberian gabapentin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN
- b. Membuktikan adanya pengaruh pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN.

- c. Membuktikan adanya perbedaan antara pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral dengan gabapentin tunggal terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Dunia Akademik

Laporan dari penelitian ini baik dari segi materi, metodologi, maupun hasil dapat memperkaya referensi dan menambah pemahaman di bidang kedokteran khususnya tentang terapi yang lebih efektif terhadap pasien *Painful Diabetic Neuropathy*

2. Bagi Dunia Medis

Hasil dari penelitian ini dapat menjadi pertimbangan bagi lembaga medis dalam menentukan kebijakan dan bagi tenaga medis dalam melakukan penanganan khususnya terhadap pasien *Painful Diabetic Neuropathy* secara lebih baik.

3. Untuk penelitian lebih lanjut

Metode dan hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan bagi peneliti lain untuk menggali persoalan-persoalan lain khususnya yang terkait dengan *Painful Diabetic Neuropathy*.

BAB II KAJIAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (ADA, 2014). Diabetes melitus dapat digolongkan menjadi 4 yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lainnya, dan DM gestasional. Diabetes melitus tipe 1 terjadi pada anak-anak dan remaja karena pankreas sangat sedikit bahkan tidak menghasilkan insulin. Diabetes melitus tipe 2, umumnya terjadi pada orang dewasa yang disebabkan oleh adanya kekurangan hormon insulin secara relatif (Soegondo, 2008; Soebagijo *et al*, 2011).

Tabel 1. Diagnosis DM menurut Konsensus Pengelolaan DM (Soebagijo *et al*, 2011).

Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Plasma Vena	< 100	100– 199	≥ 200
Darah kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	< 100	100– 125	≥ 126
Darah kapiler	< 90	90 – 99	≥ 10

a. Nyeri Neuropati Diabetik (NND)

The International Association for the Study of Pain (IASP)
mendefinisikan nyeri adalah sensasi sensoris yang tidak menyenangkan

atau rasa tidak nyaman dan pengalaman emosional disertai kerusakan jaringan yang nyata atau yang potensial. Sebenarnya tujuan alamiah dari adanya rasa nyeri adalah sebagai signal pemberi tanda bahwa ada bagian tubuh dalam bahaya, sehingga dapat diambil langkah untuk menjauhi atau menghindari sumber nyeri ini (Attan *et al.* 2000; Widjaya, 2001; Usunoff *et al.* 2005; Suryamiharja *et al.* 2011).

Nyeri neuropatik adalah rasa nyeri yang justru timbul akibat adanya kerusakan dari jaras pembawa rasa nyeri itu sendiri, baik berupa gangguan fungsi atau perubahan patologis pada suatu saraf. Rasa nyeri neuropatik kadang tetap terasa nyeri meskipun lesi penyebab cedera tersebut sudah lama sembuh (Usunoff *et al.* 2005). Yang termasuk nyeri neuropatik antara lain: nyeri neuropati diabetik (NND), trigeminal neuralgia, post herpetik neuralgia, dan lain-lain. Ciri-ciri utama dari nyeri neuropatik adalah gejala hiperalgesia, alodinia, dan nyeri spontan (Usunoff *et al.* 2005; Moalem *et al.* 2006).

b. Epidemiologi NND

Nyeri neuropati diabetik (NND) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi dan paling menjengkelkan akibat DM. Insiden komplikasi meningkat seiring dengan lamanya penyakit, usia, tingginya hiperglikemia, kontrol gula darah yang buruk, gangguan metabolik seperti hipertrigliseridemia, obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan kemungkinan kadar insulin yang rendah (Dyck, 2009; Tesfaye *et al.*, 2010; Suryamiharja, 2011, Callaghan *et al.* 2012).

Prevalensi neuropati secara umum terjadi lebih dari 2% populasi umum dan 15% pada penduduk usia diatas 40 tahun. Penyebab terbanyak dari neuropati adalah diabetes melitus. Neuropati diabetik paling sering terjadi pada DM tipe II. Sekitar 10% pasien mengeluhkan gejala neuropati saat awal ditegakkannya penyakit DM (Veves *et al.*, 1999; Galer *et al.*, 2000; Spruce *et al.*, 2002; Ezekiel *et al.*, 2005; Cambell *et al.*, 2006; Suryamiharja *et al.*, 2011; Callaghan *et al.* 2012).

Prevalensi nyeri neuropati diabetik (NND) pada DM tipe 2 bervariasi dari 11% di Rochester, Minnesota, USA sampai 53,7% di Timur Tengah (Veves *et al.*, 1999; Galer *et al.*, 2000; Spruce *et al.*, 2002; Boulton *et al.* 2005; Callaghan *et al.* 2012; Aslam *et al.* 2014). Terjadinya NND juga menunjukkan perburukan dari neuropati diabetik (Mixcoatl *et al.* 2013).

c. Patofisiologi NND

Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli tentang patofisiologi terjadinya kerusakan disfungsi saraf perifer akibat DM, namun semuanya sampai sekarang belum diketahui dengan pasti. Beberapa penelitian terbaru menjelaskan mekanisme terjadinya disfungsi atau kematian saraf perifer akibat DM secara mendalam, diantaranya: teori vaskular, metabolik, *advanced glycation end products* (AGEs), penurunan konsentrasi *nerve growth factor* (NGF), teori laminin, dan teori autoimun (Llewelyn, 2003; Duby *et al.* 2004; Callaghan *et al.* 2012).

Mekanisme penting lainnya adalah ketidakmampuan tubuh menyediakan faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel saraf tepi. Salah satu faktor neurotropik yang penting untuk menyokong kehidupan sel saraf tepi adalah insulin. Insulin berperan sebagai *nerve growth factor* pada sel saraf sensoris dan dapat melindungi mitokondria selama hiperglikemi (Calcutte *et al.*, 2007; Francis *et al.*, 2009; Aslam *et al.*, 2014).

Hiperglikemi akan menyebabkan Glikasi protein non enzimatis ekstraseluler meningkat sehingga terjadi pembentukan formasi AGEs. Glikosilasi non enzimatis ini merupakan hasil interaksi glukosa dengan kelompok amino pada protein. Proses ini pada awalnya membentuk produk glikosilasi awal yang reversibel dan selanjutnya membentuk AGEs yang irreversibel. Konsentrasi AGEs meningkat pada penderita DM. Pada endotel mikrovaskular, AGEs menghambat produksi prostasiklin dan menginduksi PAT-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-I*) dan akibatnya terjadi agregasi trombosit dan stabilisasi fibrin, memudahkan trombosis. Mikrotrombus yang dirangsang oleh AGEs berakibat hipoksia lokal dan meningkatkan angiogenesis dan akhirnya mikroangiopati.

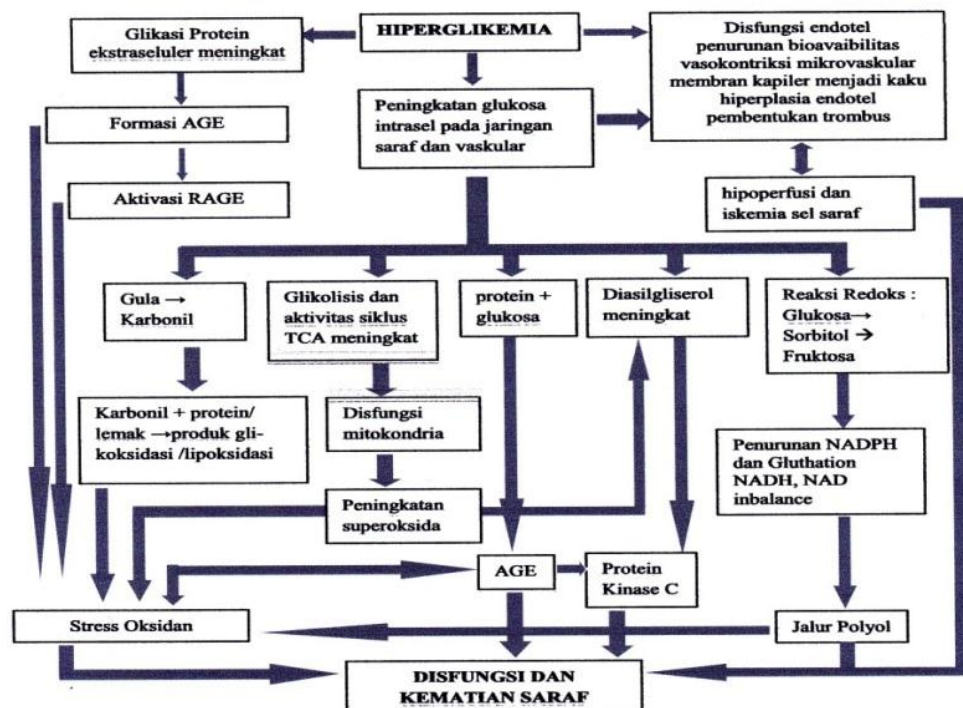
Peningkatan glukosa intraseluler pada jaringan saraf dan vaskular juga mengaktifkan aldose reduktase. Aldose reduktase secara normal mempunyai fungsi mengurangi aldehyd beracun di dalam sel ke dalam alkohol non aktif, tetapi ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi terlalu tinggi, aldose reduktase juga mengurangi glukosa ke dalam jalur

sorbitol, kemudian dioksidasi menjadi fruktosa. Dalam proses mengurangi glukosa intraseluler tinggi ke sorbitol, aldose reduktase mengkonsumsi kofaktor NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphat hydrolase*). NADPH adalah ko-faktor yang penting untuk memperbaharui *intracellular critical anti oxidant*, dan pengurangan *glutathione*. Dengan mengurangi *glutathione*, jalur polyol meningkatkan kepekaan stres oksidatif intraseluler. Stres oksidatif berperan utama di dalam patogenesis terjadinya kerusakan saraf pada penderita DM.

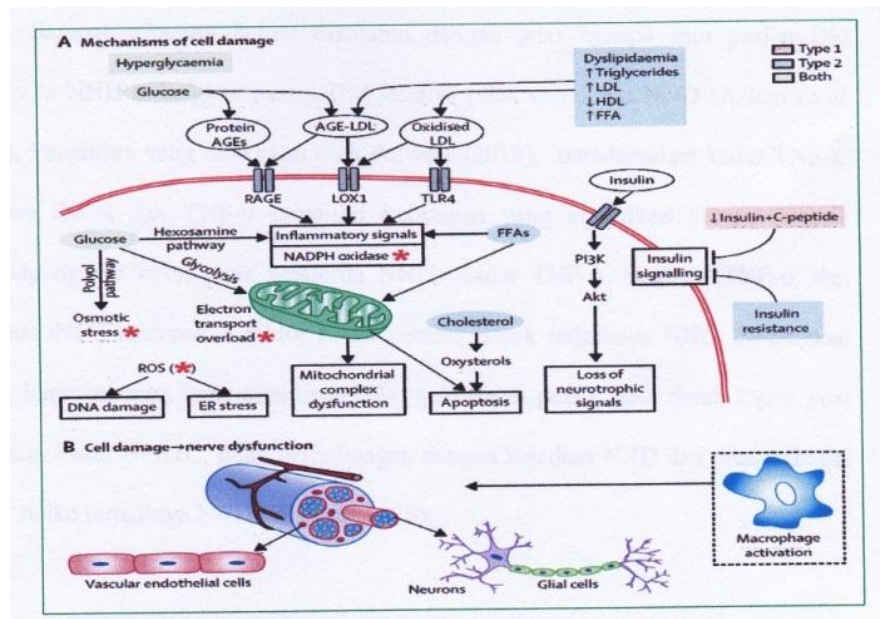
Berdasarkan teori vaskular, terjadi penurunan aliran darah ke endoneurium yang disebabkan oleh adanya resistensi pembuluh darah akibat hiperglikemia, terjadi penebalan pembuluh darah, agregasi platelet, hiperplasi sel endotelial, dan pembuluh darah yang dapat menyebabkan iskemia. Iskemia juga dapat menyebabkan terganggunya transport aksonal, aktivitas Na/K ATP ase yang akhirnya menimbulkan degenerasi akson.

Aktivasi protein kinase C pathway juga berperan dalam patogenesis *diabetic peripheral neuropathy*. Hiperglikemi didalam sel meningkatkan sintesa suatu molekul yang disebut *dicylglycerol* (DAG), yaitu suatu *critical activating factor* untuk *isoforms protein kinase- C, β, α, δ* . Protein kinase C juga diaktifkan oleh *oxydative stress* dan *advanced glycation end product*. Aktivasi protein kinase C menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, gangguan sintesa *nitric oxyde* (NOs), dan perubahan aliran darah (Sjahrir, 2006).

Faktor neurotropik penting untuk pemeliharaan, pengembangan, dan regenerasi unsur unsur yang responsif dari saraf. Neurotrophic factor (NF) sangat penting untuk saraf dalam mempertahankan perkembangan dan respon regenerasi. *Nerve growth factor* berupa protein yang memberi dukungan besar terhadap kehidupan serabut saraf dan neuron simpatik. Telah banyak dilakukan penelitian mengenai adanya faktor pertumbuhan saraf, yaitu suatu protein yang berperan pada ketahanan hidup neuron sensorik serabut kecil dan neuron simpatik sistem saraf perifer. Pada banyak kasus, defisit yang paling awal, melibatkan serabut saraf yang kecil.



Gambar 1. Bagan patofisiologi disfungsi dan kematian saraf perifer akibat hiperglikemia kronis (Santillan, 2005)



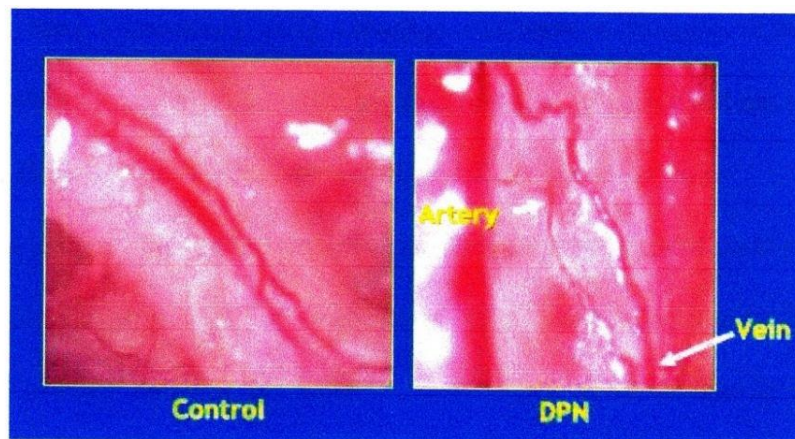
Gambar 2. Mekanisme kerusakan sel saraf pada penderita DM tipe 1 dan 2
(Callaghan, *et al*, 2012)

Keterangan gambar 2:

Faktor yang berkaitan dengan terjadinya neuropati pada penderita DM tipe 1 (warna oranye), DM tipe 2 (warna biru), gabungan DM tipe 1 dan 2 (hijau) menyebabkan kerusakan DNA, kerusakan endoplasmik retikularis, disfungsi kompleks mitokondria, apoptosis, dan hilangnya signal neuropatik (A). kerusakan sel dapat terjadi di neuron, sel glia, dan sel endotel pembuluh darah, dimana kerusakan ini akan memicu aktivasi makrofag, dan semua proses ini akan mengakibatkan kerusakan saraf/neuropati (B).

Sampai sekarang belum diketahui dengan jelas kenapa satu pasien DM menderita NND sedangkan pasien DM lainnya tidak menderita NND (As am *et al*. 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Purwata (2010), mendapatkan

kadar $\text{TNF-}\alpha$, ekspresi iNOS dan $\text{TNF-}\alpha$, memiliki hubungan yang signifikan secara statistik terhadap derajat nyeri pada penderita NND. Kadar $\text{TNF-}\alpha$, ekspresi $\text{TNF-}\alpha$, dan ekspresi iNOS merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya NND. Sedangkan umur, jenis kelamin, lama menderita DM, gula darah puasa, gula darah 2 jam *post prandial*, kadar HbA1C, tidak berhubungan dengan kejadian NND dan tidak sebagai faktor risiko terjadinya NND (Purwata. 2010).



Gambar 3. Kelainan mikrovaskular di pembuluh darah epineural pada pasien DM tanpa ND dibandingkan dengan pasien DM dengan ND. Jumlah pembuluh darah arteri berkurang dan berkelok-kelok, dan adanya *shunting arterio-venous*, tekanan didalam vena meningkat sehingga menyebabkan dilatasi vena, dan berkelok-kelok (Tesfaye *et al.* 2012).

Mekanisme NND sangat kompleks dan belum sepenuhnya diketahui. Diduga melalui 2 mekanisme yaitu mekanisme perifer dan sentral. Mekanisme perifer meliputi: 1). Aktivitas Ektopik, 2). Sensitisasi Nosisseptor, 3). Interaksi abnormal antar serabut saraf, 4). Sensitivitas terhadap katekolamin. Sedangkan mekanisme sentral meliputi 1). Sensitisasi sentral, 2). Reorganisasi sentral, 3). Hilangnya kontrol inhibisi.

Mekanisme perifer

a. Aktivitas Ektopik

Disfungsi atau lesi pada saraf tepi menyebabkan terjadinya remodeling dan hipereksitabilitas membran. Kerusakan akson, bagian proksimal lesi akan tumbuh tunas-tunas baru (*sprouting*) yang sebagian diantaranya mampu mencapai organ target dan sebagian lagi akan berakhir sebagai tonjolan yang disebut neuroma (Woolf *et al.* 1999; Baron *et al.* 2010; Aslam *et al.* 2014).

Pada lesi saraf tepi akan terjadi akumulasi saluran natrium pada neuroma dan sepanjang akson yang sehat di sekitarnya serta pada ganglion radiks dorsalis. Akumulasi saluran natrium ini akan memunculkan aktivitas listrik ektopik dan hipereksitabilitas (Spruce *et al.* 2003; Baron *et al.* 2010). Lesi saraf dan akar saraf juga akan menimbulkan molekul-molekul reseptor dan transduser baru serta aktivasi *neuroimun* dan *neuroinflamasi* (Yezerki *et al.* 2001; Pasero *et al.* 2004). Munculnya saluran ion, molekul-molekul reseptor dan transduser akan menyebabkan impul-impul ektopik spontan dan dibangkitkan (*evoked*) seperti hiperalgesia. Proses demielinisasi dari serabut saraf akibat penurunan suplai darah juga berperan pada timbulnya aktivitas ektopik (Siddall & Cousins, 1997; Baron *et al.* 2010).

b. Sensitisasi Nosiseptor

Lesi serabut saraf aferen primer akan menginduksi aktivasi sel residen imun dan rekrutmen dari sel inflamasi ke arah sel yang mengalami lesi sehingga terjadi kaskade inflamasi. Pada kaskade inflamasi, sel mast yang pertama kali diaktivasi sehingga melepaskan histamin, $TNF-\alpha$, *chemokin*, dan leukotrine yang akan mensensitisasi nosiseptor dan berkontribusi pada rekrutmen neutrofil dan makrofag (Moalem & Tracey, 2006; Calcutt *et al.* 2007; Baron *et al.* 2010).

Pada set saraf, netrofil dan makrofag memproduksi dan mensekresi mediator inflamasi seperti *TNF- α* , prostaglandin E2 (PGE2), bradikinin, serotonin, histamin dan sebagainya. Mediator inflamasi tersebut secara langsung mengaktivasi nosiseptor dan menyebabkan sensitisasi nosiseptor, sehingga timbul nyeri inflamasi baik yang spontan maupun hiperalgesia primer. Timbulnya reseptor baru di neuroma sangat sensitif terhadap mediator inflamasi. Hal inilah yang bertanggung jawab terhadap timbulnya nyeri muskuloskeletal dan nyeri artropati pada pasien diabetes (Meliala, 2004; Baron *et al.* 2010).

Lesi saraf juga akan menyebabkan sel Schwann melakukan diferensiasi dan melepaskan beberapa mediator algesik seperti: sitokin proinflamasi, NGF, PGE2, dan ATP. Terjadi pula rekrutmen sel T limfosit yang dapat mensekresi bermacam-macam sitokin tergantung subtipe. *Cocktail mediator* ini yang berperan pada respon inflamasi akibat lesi saraf aferen primer dan berkontribusi pada terjadinya nyeri neuropatik.

c. Interaksi abnormal antar serabut saraf

Aliran impuls-impuls di serabut saraf pada umumnya berjalan sendiri-sendiri tidak saling mempengaruhi. Hilangnya isolasi glia akibat lesi dapat menyebabkan:

- *Ephatic cross talk, short circuit* antar serabut saraf. Serabut saraf yang lesi mengaktivasi serabut saraf sehat disekitarnya. Bila serabut saraf A β mengalami lesi dan mengaktivasi serabut saraf C atau A 6, maka akan timbul alodinia.
- *Crossed after discharge (CAD)*. Pada CAD medianya adalah zat kimiawi dan terjadi segera setelah lesi. Impuls tunggal CAD tidak berarti tetapi impuls berulang yang bersamaan dengan adanya hipereksitabilitas neuron memungkinkan terjadinya hiperalgesia. CAD pada umumnya menyebabkan nyeri seperti kesetrum yang paroksismal (Melia la, 2004; Pasero et al. 2004).

d. Sensitivitas terhadap katekolamin

Pada keadaan normal nosiseptor tidak sensitif terhadap katekolamin yang menyebar secara sistemik, akan tetapi bila terjadi lesi di sistim saraf terutama yang parsial maka akan muncul reseptor $\alpha 2$ adrenergik yang peka terhadap katekolamin (Melia la, 2004).

Mekanisme Sentral

a. Sensitisasi sentral

Aktivitas listrik ektopik spontan dan yang dibangkitkan akan membanjiri neuron sensorik di kornu dorsalis secara terus-menerus terutama *wide dynamic range* (WDR), sehingga neuron menjadi lebih sensitif. Sensitisasi sentral dapat berlangsung singkat dalam beberapa detik (*wind-up*) sampai beberapa jam atau hari (*long term potentiation*) (Woolf & Mannio, 1999). *Fenomena wind up* adalah peningkatan secara progresif dalam waktu singkat potensial aksi neuron di kornu dorsalis akibat banjirnya stimulasi dari serabut saraf C sehingga terjadi sensitisasi sentral (Dworkin *et al.* 2002; Spruce *et al.* 2003).

Sensitisasi neuron WDR akan menyebabkan daerah penerimaan impuls noksius meluas dan jumlah potensial aksi sebagai respon terhadap impuls yang masuk meningkat secara progresif. Stimulasi saraf yang terus-menerus akan menyebabkan lepasnya glutamat dari presinaptik dan mengaktifkan reseptor *N-Metil DAspartat* (NMDA) yang terletak di membran post sinaptik medula spinalis.

Aktivitas Glutamat yang terus menerus atau berulang akan memperpanjang depolarisasi dengan masuknya ion kalsium dan natrium. Hal ini akan menyebabkan potensial post sinaptik yang lebih besar (potensiasi sinaptik).

Paparan potensiasi sinaptik yang terus menerus akan menyebabkan fenomena *wind up*. Sensitisasi sentral atau *wind up* mampu menimbulkan hiperalgesia, sebab impuls yang dihantarkan oleh serabut saraf C direspon secara berlebihan.

b. Reorganisasi struktural

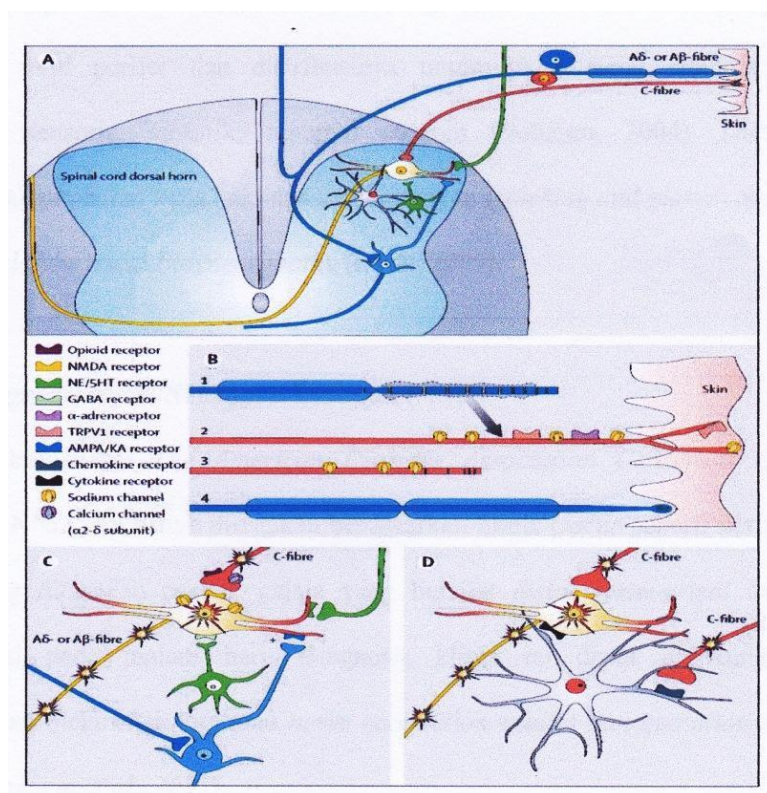
Serabut saraf C biasanya berakhir dengan sinaps di lamina I dan II dari medula spinalis. Lesi serabut saraf akibat ND akan menyebabkan kematian serabut saraf C. Hilangnya serabut saraf C di lamina I dan II akan memicu sprouting serabut saraf AO dengan mengirimkan cabang cabangnya ke lamina tersebut untuk mengisi kekosongan sinapsis. Hal ini berakibat impuls sentuhan ringan yang dihantarkan oleh serabut saraf AP untuk lamina I dan II akan diterjemahkan sebagai nyeri sebab biasanya impuls yang berasal dari lamina I dan II adalah impuls nyeri. Fenomena plastisitas tersebut menjelaskan terjadinya alodinia taktil pada ND.

Pada lesi serabut saraf dapat juga terjadi perubahan fenotip serabut saraf $A\beta$ sehingga mampu mengeluarkan substansia P di komu dorsalis (yang pada keadaan normal hanya dilepaskan oleh serabut saraf C), sehingga dapat menyebabkan terjadinya alodinia taktil, dimana stimuli intensitas rendah (raba, sentuhan) yang dibawa oleh serabut saraf A diterjemahkan (oleh substansia P) sebagai nyeri (Pasero *et al.* 2004; Melia *et al.*, 2004).

c. Hilangnya kontrol inhibisi

Nyeri terjadi oleh karena adanya gangguan keseimbangan antara eksitasi dan inhibisi yang terjadi pada kerusakan (inflamasi) dan sistim saraf (neuropatik). Eksitasi meningkat pada kedua jenis nyeri tersebut. Impuls yang datang dari perifer biasanya bersifat eksitator. Impuls tersebut sebelum disampaikan ke otak dimodulasi dulu oleh neuron intersegmental

atau neuron yang turun dari otak (*decendent inhibition*). Neurotransmitter inhibisi biasanya GABA atau Glisin. Pada ND seringkali terjadi apoptosis sel-sel inhibisi di ganglion radiks dorsalis maupun di komu dorsalis sehingga terjadi penurunan GABA dan glisin. Hiperglikemia juga dapat menurunkan ambang nyeri pasien ND dan mengurangi efek opioid sebagai analgetik, hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor opioid (Meliala, 2004; Pasero *et al.* 2004).



Gambar 4. Patofisiologi terjadinya nyeri neuropati (Baron *et al.*, 2010)

d. Manifestasi Klinis NND

Manifestasi Minis NND terutama pada anggota gerak bawah dapat berupa: rasa terbakar, seperti ditusuk, alodinia, hiperalgesia, disestesi dan

lain-lainnya. Proses NND yang berlangsung kronis sering membuat frustrasi pasien maupun dokternya, tidak jarang menimbulkan gangguan tidur, kecemasan, dan depresi, sehingga kualitas hidup pasien menurun (Usunoff *et al.* 2005; Daousi *et al.* 2006; Aslam *et al.* 2014).

Hiperglikemia kronis akibat DM yang tidak terkontrol akan menyebabkan disfungsi saraf perifer dan distribusinya umumnya bilateral simetris meliputi: gangguan sensoris, motorik, maupun otonom (Soliman, 2004). Distribusinya menyerupai gambaran kaos kaki dan swung tangan (*stocking and gloves*) atau disebut juga *Distal Symmetrical Polyneuropathy* (Dyck, 2009).

e. **Diagnosis Nyeri Neuropati Diabetik (NND)**

Rekomendasi *The American Diabetes Association Consensus Statement*, diagnosis NND praktisnya ditegakan berdasarkan klinis pasien seperti deskripsi dari nyeri yang dirasakan pasien, gejala yang bersifat *distal symmetrical* dan terjadi eksaserbasi pada malam hari. Diagnosis klinis ini dapat didukung dengan pemeriksaan *elelctrofisiologi* atau *nerve conduction studies dan quantitative sensory testing* (Tesfaye *et al.*, 2011).

Pemeriksaan *Nerve Conduction Velocity* (NCV) sangat berguna untuk menyingkirkan diagnosis lain selain NND. Gambaran elelctrofisiologi dari neuropati diabetik mengindikasikan terjadinya degenerasi aksonal simetris serat sensoris dan motorik bagian distal. Terjadi penurunan atau menghilangnya potensial aksi dari nervus sensoris

suralis. Pada pemeriksaan *electromyografi* (EMG) jarum didapatkan denervasi parsial dari ototekstremitas bawah. Pada pemeriksaan *punch skin biopsies* ditemukan terjadinya degenerasi pada axon yang bermielin maupun tidak bermielin (Keswani *et al*, 2002).Bradely (1998) menemukan terjadinya degenerasi aksonal, infiltrasi sel T dan makrofag serta ekspresi sitokin.

Evaluasi yang akurat penting untuk diagnostik NND. Dibutuhkan suatu alat diagnosis yang cepat, tepat dan mudah dilaksanakan untuk menilai adanya NND. Ada beberapa alat ukur yang dapat digunakan untuk membantu membedakan antara nyeri neuropatik dengan nyeri nosiseptik. Alat ukur yang menggunakan gabungan antara sistem wawancara dengan pemeriksaan fisik memiliki nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan dengan alat ukur yang hanya menggunakan sistem wawancara saja.

The Leeds Assesment of Neuropathic Symptom and Sign (LANSS) adalah alat ukur pertama yang dikembangkan yang telah teruji reliabilitas dan validitasnya untuk membedakan antara nyeri neuropatik dengan nyeri nosiseptik. LANSS memiliki sensitivitas 85% dan spesifitas 80%. Reliabilitas LANSS dalam versi Bahasa Indonesia sudah pernah dilakukan dengan hasil konsistensi internal antara 0.75 dan 0.88, dan kesepakatan kedua pemeriksa memiliki koefisien kappa 0.76 (Eka W. 2006).*Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire* (DN4), adalah salah satu alat bantu ukur untuk menentukan adanya nyeri neuropatik, yang menggunakan gabungan antara wawancara dengan pemeriksaan disfungsi

sensorik. *Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire* (DN4) ini pertama kali di dikembangkan di Perancis, yang dibuat oleh *Neuropathic pain group*, dengan nama *The Douleur Neuropathique en 4*, dan sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Inggris, yang dikenal dengan nama *Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire* atau DN4 dengan sensitivitas 83% dan spesifisitas 90% (Bouhassira *et al.* 2005; Bennet *et al.* 2007).

DN4 pertama kali dikembangkan di Perancis oleh *neuropathic pain group* dengan suatu uji coba prospektif pada 160 pasien dengan keluhan nyeri minimal selama 3 bulan dengan intensitas nyeri sedang-berat, didapatkan pasien yang menderita nyeri neuropatik sebanyak 89 orang (55.6%) dan nyeri nosiseptik sebanyak 71 orang (44.4%). DN4 ini memiliki *face validity* sebesar 90-95% . DN4 wawancara (7 item pertanyaan mengenai kelainan sensoris), DN4 memiliki *inter rater reliability* 86-98%, dan pada pemeriksaan sensoris *inter rater reliability* sebesar 86-98% dengan nilai *kappa cohen* antara 0.70-0.96 (Bouhasirra *et al.* 2005). DN4 adalah salah satu alat ukur yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat tinggi untuk membedakan nyeri neuropatik dengan nyeri nosiseptif, dengan berbagai etiologi.

Uji validitas DN4 sebagai alat ukur untuk mendiagnosis NND pertama kali dilakukan di Roma dengan melibatkan 221 pasien dengan polineuropati perifer diabetik di *The Tor Vergata University* (Rome). Polineuropati diabetik ditegakandengan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) dan *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS),

pemeriksaan persepsi vibrasi, suhu, dan *Nerve Conduction Velocity* (NCV). Persepsi getar dinilai dengan biothesiometer, rangsangan suhu dengan *Neuro sensory Analyzer TSA- II*, NCV dengan alat ENMG *single fiber* (*Medtronic keypoint standard EMG device, Denmark*). Pemeriksaan NCV dilakukan di saraf tibialis bilateral, saraf peroneus, dan saraf suralis. Dinilai amplitude *compound muscle action potentials* (CMAP) dan *sensory nerve action potentials* (SNAP), latensi distal motorik, kecepatan hantar saraf (KHS), dan latensi F-wave minimal, dan nilai *z-score* diambil dari nilai rata-rata yang didapatkan pada orang normal yang dilakukan pemeriksaan NCV dengan metode yang sama. Pemeriksaan NCV dikatakan abnormal bila terdapat minimal 2 saraf yang mengalami kelainan.

Diagnosis ND ditegakan bila ditemukan minimal 2 kelainan dari: pemeriksaan klinis neurologis, MNSI, MDNS, persepsi vibrasi, suhu, dan NCV. Intensitas NND menggunakan *numeric scale rating*, nyeri sensoris dan afektif dievaluasi dengan *The short-form McGill pain questionnaire*, hubungan nyeri dengan aktivitas sehari-hari dinilai dengan *The Brief Pain Inventory*. Setelah dilakukan semua pemeriksaan diatas semua pasien tersebut dilakukan pemeriksaan dengan alat ukur DN4. Pemeriksaan ini dilakukan oleh orang yang berbeda, dan pemeriksa tidak mengetahui hasil pemeriksaan sebelumnya. Hasil pemeriksaan DN4 ini kemudian divalidasi dengan pemeriksaan yang telah dilakukan sebelumnya untuk menegaskan diagnosis NND (pemeriksaan klinis, MNSI, MDNS, vibrasi, suhu, NCV,

numeric rating scale, The short-form McGill pain questionnaire, dan The Brief Pain Inventor).

Pemeriksaan DN4 memiliki tingkat akurasi diagnostik yang tinggi untuk mendiagnosis NND, sebesar 0,94 dengan analisis kurva *The receiver operating characteristic* (ROC) dengan *Cut off point* 4, DN4 memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 92% untuk mendiagnosis NND (Spallone *et al.* 2011).

DN4 ini mudah untuk dikerjakan, sederhana dan mungkin merupakan alat bantu ukur paling baik dan sudah tervalidasi, untuk mendeteksi adanya NND (Bouhassira *et al.* 2005; Bennet *et al.* 2007; Spallone *et al.* 2011). Uji reliabilitas DN4 dalam bahasa Indonesia juga sudah dilakukan dengan konsistensi internal berkisar antara 0,70-0,90 dan koefisien kappa 0,86 (sangat baik) (Lestari *et al.* 2013).

Selain itu banyak lagi alat ukur yang dapat digunakan untuk membedakan nyeri neuropatik dengan nyeri nosiseptif, diantaranya NPQ (*Neuropathic Pain Questionnaire*), *Pain detect*, *ID Pain*. Ketiga alat ukur tersebut tidak mencantumkan pemeriksaan klinis sehingga sensitivitas dan spesifisitasnya lebih rendah dibandingkan dengan LANNS dan DN4. Berdasarkan hal tersebut diatas, penulis menggunakan DN4 sebagai alat ukur untuk mengetahui adanya NND.

2. Nyeri

a. Fisiologi Nyeri

Nyeri dapat didefinisikan sebagai pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan yang diakibatkan oleh adanya kerusakan jaringan yang jelas, atau sesuatu yang tergambarkan seperti yang dialami (*International Association for the Study of Pain* tahun 1979). Dan definisi di atas dapat diketahui adanya hubungan pengaruh obyektif (aspek fisiologi dari nyeri) dan subyektif (aspek komponen emosional kejiwaan). Pengaruh subyektif erat kaitannya dengan pendidikan, budaya, makna situasi dan aktifitas kognitif, sehingga nyeri merupakan hasil belajar serta pengalaman sejak dimulainya kehidupan. Individualisme rasa nyeri ini sulit dinilai secara obyektif, walaupun dokter telah melakukan observasi atau menggunakan alat monitor. Baku emas untuk mengetahui seseorang berada dalam kondisi nyeri ataupun tidak adalah dengan menanyakannya langsung.

Kata nosisepsi berasal dari kata "noci" dari bahasa Latin yang artinya *harm* atau *injury* dalam bahasa Inggris atau luka atau trauma. Kata ini digunakan untuk menggambarkan respon neural hanya pada traumatik atau stimulus noxius. Banyak pasien merasakan nyeri meskipun tidak ada stimulus noxius. Nyeri nosiseptif disebabkan oleh aktivasi ataupun sensitisasi dari nosiseptor perifer, reseptor khusus yang mentransduksi stimulus noxius.

Dalam keadaan fisiologis, stimulus dengan intensitas rendah menimbulkan sensasi rasa yang diaktifkan oleh serabut saraf A beta, sedang stimulus dengan intensitas tinggi menimbulkan sensasi rasa nyeri

yang diaktifkan oleh serabut A deltadan serabut saraf C. Pada keadaan hipoksia sel saraf yang berlangsung lama, sistem saraf sensorik ini mengalami hipersensitifitas yang akan menyebabkan juga perubahan fungsi di kornu dorsalis medula spinalis sehingga dengan stimulus yang rendah menyebabkan rasa nyeri yang nyata.

Nyeri neuropati karena diabetes melitus menyebabkan rangsangan nosiseptif karena hipoksia kronis dan yang kedua terjadi respon inflamasi, dimana terjadi pelepasan zat-zat kimia (prostaglandin, histamin, serotonin, bradikinin, substansi P dan lekotrien) oleh jaringan yang rusak dan sel-sel inflamasi. Zat-zat kimia yang dilepaskan ini berperan pada proses transduksi dari nyeri.

Setiap pasien yang mengalami trauma berat (tekanan, suhu, kimia) atau dilakukan penanganan nyeri yang sempurna, karena dampak nyeri akan menimbulkan respon stress metabolik yang akan mempengaruhi semua system tubuh dan memperberat kondisi pasien, sehingga akan merugikan pasien akibat timbulnya perubahan fisiologi dan psikologi pasien itu sendiri, seperti:

1. Perubahan kognitif (sentral): kecemasan, ketakutan, gangguan tidur dan putus asa.
2. Perubahan neuro hormonal: hiperalgesia perifer, peningkatan sensitifitas luka.
3. Perubahan neuro endolcrin: peningkatan kortisol, hiperglikemi, katabolisme.

4. Peningkatan aktivitas simpatoadrenal: pelepasan renin, angiotensin, hipertensi, takikardi.

b. Mekanisme Nyeri

Nyeri merupakan suatu bentuk peringatan akan adanya bahaya kerusakan jaringan. Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus noxius yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medulla spinalis, batang otak, thalamus dan korteks serebri. Apabila telah terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif akan bergeser fungsinya dari fungsi protektif menjadi fungsi yang membantu perbaikan jaringan yang rusak.

Nyeri inflamasi merupakan salah satu bentuk untuk mempercepat perbaikan kerusakan jaringan. Sensitivitas akan meningkat, sehingga stimulus non noxius atau noxius ringan yang mengenai bagian yang meradang akan menyebabkan nyeri.

Nyeri inflamasi akan menurunkan derajat kerusakan karena menghilangkan respon inflamasi. Nyeri inflamasi merupakan bentuk nyeri yang adaptif namun demikian pada kasus-kasus cedera elektif (misalnya: pembedahan), cedera karena trauma, dan perlunya penatalaksanaan aktif harus dilakukan. Tujuan terapi adalah menormalkan sensitivitas nyeri.

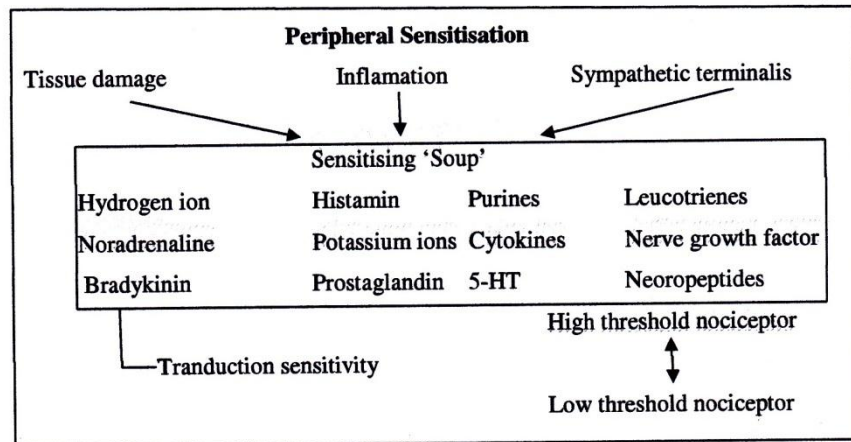
Nyeri maladaptif tidak berhubungan dengan adanya stimulus noxius atau penyembuhan jaringan. Nyeri maladaptif dapat terjadi sebagai respon kerusakan sistem saraf (nyeri neuropatik) atau sebagai akibat fungsi abnormal sistem saraf (nyeri fungsional).

c. Sensitisasi Perifer

Cidera atau inflamasi jaringan akan menyebabkan munculnya perubahan lingkungan kimiawi pada akhir nosiseptor. Sel yang rusak akan melepaskan komponen intraselulernya seperti adenosine trifosfat, ion K^+ , sel inflamasi akan menghasilkan sitokin, chemokin dan growth faktor. Beberapa komponen diatas akan langsung merangsang nosiseptor (*nociceptor activators*) dan komponen lainnya akan menyebabkan nosiseptor menjadi lebih hipersensitif terhadap rangsangan berikutnya (*nociceptor sensitizers*).

Sensitivitas daripada terminal nosiseptor perifer tidaklah tetap, dan aktivasinya dapat dilakukan baik melalui stimulasi perifer berulang atau melalui perubahan komposisi kimia dari terminal dapat mensensitisasi neuron sensor primer. Fenomena ini dikatakan sebagai sensitisasi perifer.

Komponen sensitisasi, misalnya prostaglandin E_2 akan mereduksi ambang aktivasi nosiseptor dan meningkatkan kepekaan ujung saraf dengan cara berikatan pada reseptor spesifik di nosiseptor. Berbagai komponen yang menyebabkan sensitisasi akan muncul secara bersamaan, penghambatan hanya pada salah satu substansi kimia tersebut tidak akan menghilangkan sensitisasi perifer. Sensitisasi perifer akan menurunkan ambang rangsang dan berperan dalam meningkatkan sensitivitas nyeri di tempat cidera atau inflamasi.



Gambar 5. Mekanisme Sensitasi Perifer (Sjahrir II, 2006)

d. Sensitisasi Sentral

Sama halnya dengan sistem nosiseptor perifer, maka transmisi nosiseptor di sentral juga dapat mengalami sensitisasi. Sensitisasi sentral dan perifer bertanggung jawab terhadap munculnya hipersensitivitas nyeri setelah cedera. Sensitisasi sentral memfasilitasi dan memperkuat transfer sinaptik dari nosiseptor ke neuron kornu dorsalis. Pada awalnya proses ini dipacu oleh input nosiseptor ke medulla spinalis (*activity dependent*), kemudian terjadi perubahan molekuler neuron (*transcription dependent*).

Sensitisasi sentral dan perifer merupakan contoh plastisitas sistem saraf, dimana terjadi perubahan fungsi sebagai respon perubahan input (kerusakan jaringan). Dalam beberapa detik setelah kerusakan jaringan yang hebat akan terjadi aliran sensoris yang massif kedalam medulla spinalis, ini akan menjadi jaringan saraf didalam medulla spinalis menjadi hiperresponsif. Reaksi ini menyebabkan munculnya nyeri akibat stimulus

non noksius dan daerah yang jauh dari jaringan cedera juga menjadi sensitif rangsangan nyeri.

e. Nosisseptor

Nosisseptor adalah reseptor ujung saraf bebas yang ada di kulit, otot, persendian, viseral dan vascular. Nosisseptor-nosisseptor ini bertanggung jawab pada kehadiran stimulus noxious yang berasal dari kimia, suhu, atau perubahan mekanikal. Pada jaringan normal, nosisseptor tidak aktif sampai adanya stimulus yang memiliki energi yang cukup untuk melampaui ambang batas stimulus (resting). Nosisseptor mencegah perambatan sinyal acak (skrining fungsi) ke CNS untuk interpretasi nyeri.

Saraf nosisseptor bersinap di dorsal horn dari spinal cord dengan lokal interneuron dan saraf proyeksi yang membawa informasi nosisseptif ke pusat yang lebih tinggi pada batang otak dan thalamus. Berbeda dengan reseptor sensorik lainnya, reseptor nyeri tidak bisa beradaptasi. Kegagalan reseptor nyeri beradaptasi adalah untuk proteksi karena hal tersebut bisa menyebabkan individu untuk tetap waspada pada kerusakan jaringan yang berkelanjutan. Setelah kerusakan terjadi, nyeri biasanya minimal. Mulai datang nyeri pada jaringan karena iskemi akut berhubungan dengan kecepatan metabolisme. Sebagai contoh, nyeri terjadi pada saat beraktifitas karena iskemia otot skeletal pada 15 sampai 20 detik tapi pada iskemi kulit 20 sampai 30 menit.

Tipe nosisseptor spesifik bereaksi pada tipe stimulus yang berbeda. Nosisseptor C tertentu dan nosisseptor A-delta bereaksi hanya pada stimulus

panas atau dingin, dimana yang lainnya bereaksi pada stimulus yang banyak (kimia, panas, dingin). Beberapa reseptor A-beta mempunyai aktivitas nociceptor-like. Serat-serat sensorik mekanoreseptor bisa diikutkan untuk transmisi sinyal yang akan menginterpretasi nyeri ketika daerah sekitar terjadi inflamasi dan produk-produknya. Allodynia mekanikal (nyeri atau sensasi terbakar karena sentuhan ringan) dihasilkan mekanoreseptor A-beta.

Nosiseptor viseral, tidak seperti nosiseptor kutaneus, tidak didisain hanya sebagai reseptor nyeri karena organ internal jarang terpapar pada keadaan yang merusak. Banyak stimulus yang merusak (memotong, membakar, kepanasan) tidak menghasilkan nyeri bila dilakukan pada struktur viseralis. Se lain itu, inflamasi, iskemia, regangan mesenterik, dilatasi, atau spasme viseralis bisa menyebabkan spasme berat. Stimulus ini biasanya dihubungkan dengan proses patologis, dan nyeri yang dicetuskan untuk mempertahankan fungsi.

f. Perjalanan Nyeri

Perjalanan nyeri termasuk suatu rangkaian proses neurofisiologis kompleks yang disebut sebagai nosiseptif (*nociception*) yang merefleksikan 4 proses komponen yang nyata yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi, dimana terjadinya stimuli yang kuat diperifer sampai dirasakannya nyeri di susunan saraf pusat (*cortex cerebri*).

1) Proses Transduksi

Merupakan proses perubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima ujung-ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa stimuli fisik, kimia ataupun panas.

2) Proses Transmisi

Proses penyaluran impuls melalui saraf sensori sebagai lanjutan proses transduksi melalui serabut A-delta dan serabut C dari perifer ke medulla spinalis, dimana impuls tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke thalamus oleh tractus spinothalamicus dan sebagian ke traktus spinoretikularis. Traktus spinoretikularis terutama membawa rangsangan dari organ-organ yang lebih dalam dan visceral serta berhubungan dengan nyeri yang lebih difus dan melibatkan emosi. Selain itu juga serabut-serabut saraf disini mempunyai sinaps intemeuron dengan saraf-saraf berdiameter besar dan bermielin. Selanjutnya impuls disalurkan ke thalamus dan somatosensoris di *cortex cerebri* dan dirasakan sebagai persepsi nyeri.

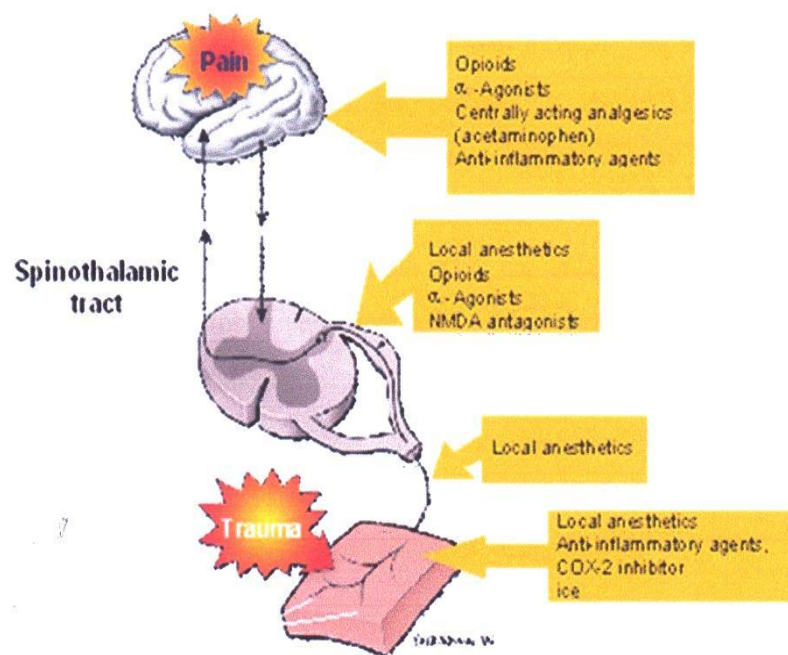
3) Proses Modulasi

Proses perubahan transmisi nyeri yang terjadi disusunan saraf pusat (medulla spinalis dan otak). Proses terjadinya interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh tubuh kita dengan input nyeri yang masuk ke kornu posterior medulla spinalis merupakan proses ascenden yang dikontrol oleh otak. Analgesik endogen (enkefalin, endorphen, serotonin, noradrenalin) dapat menekan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis. Dimana kornu posterior

sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Inilah yang menyebabkan persepsi nyeri sangat subjektif pada setiap orang.

4) Persepsi

Hasil akhir dari proses interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya akan menghasilkan suatu proses subjektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri, yang diperkirakan terjadi pada thalamus dengan korteks sebagai diskriminasi dari sensorik.



Gambar 6. Pain Pathway (Sjahrir II, 2006)

g. Mekanisme Kerja Obat Analgetik

Obat analgetik bekerja di dua tempat utama, yaitu di perifer dan sentral. Golongan obat anti inflamasi non steroid bekerja diperifer dengan

cara menghambat pelepasan mediator sehingga aktifitas enzim siklooksigenase terhambat dan sintesa prostaglandin tidak terjadi. Sedangkan analgetik opioid bekerja di sentral dengan cara menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis sehingga terjadi penghambatan pelepasan transmitter dan perangsangan ke saraf spinal tidak terjadi.

Prostaglandin merupakan hasil bentukan dari asam arakhidonat yang mengalami metabolisme melalui siklooksigenase. Prostaglandin yang lepas ini akan menimbulkan gangguan dan berperan dalam proses inflamasi, edema, rasa nyeri lokal dan kemerahan (eritema lokal). Selain itu juga prostaglandin meningkatkan kepekaan ujung-ujung saraf terhadap rangsangan nyeri (nosiseptif).

Enzim Cyclo-Oxygenase (COX) adalah suatu enzim yang mengkatalisis sintesis prostaglandin dari asam arakhidonat. NSAID memblokir aksi dari enzim COX yang menurunkan produksi mediator prostaglandin, dimana hal ini menghasilkan kedua efek yakni baik yang positif (analgesia, antiinflamasi) maupun yang negatif (ulkus lambung, penurunan perfusi renal dan perdarahan). Aktifitas COX dihubungkan dengan 2 isoenzim, yaitu ubiquitously dan constitutive yang diekspresikan sebagai COX-1 dan yang diinduksikan inflamasi COX-2. COX-1 terutama terdapat pada mukosa lambung, parenkim ginjal dan platelet. Enzim ini penting dalam proses homeostatik seperti agregasi platelet, keutuhan mukosa gastrointestinal dan fungsi ginjal. Sebaliknya, COX-2 bersifat *inducible* dan diekspresikan terutama pada tempat trauma (otak dan ginjal)

dan menimbulkan inflamasi, demam, nyeri dan kardiogenesis. Regulasi COX-2 yang transien di medulla spinalis dalam merespon inflamasi pembedahan mungkin penting dalam sensitisasi sentral.

h. Klasifikasi Nyeri

Kejadian nyeri unik pada setiap individual bahkan jika cedera fisik tersebut identik pada individual lainnya. Adanya takut, marah, kecemasan, depresi dan kelelahan akan mempengaruhi bagaimana nyeri itu dirasakan. Subjektivitas nyeri membuat sulitnya mengkategorikan nyeri dan mengerti mekanisme nyeri. Salah satu pendekatan dengan mengklasifikasi nyeri berdasarkan durasi (akut, kronik), patofisiologi (nosiseptif, nyeri neuropatik) dan etiologi (paska pembedahan, kanker).

i. Nyeri Akut dan Kronik

Nyeri akut dihubungkan dengan kerusakan jaringan dan durasi yang terbatas setelah nosiseptor kembali ke ambang batas resting stimulus istirahat. Nyeri akut ini dialami segera setelah trauma. Sedangkan nyeri kronik bisa dikategorikan sebagai malignan atau non malignan yang dialami pasien paling tidak 1-6 bulan. Nyeri kronik malignan biasanya disertai kelainan patologis dan indikasi sebagai penyakit yang *life-limiting disease* seperti kanker, *end-stage organ dysfunction* atau infeksi HIV. Nyeri kronik nonmalignan (nyeri punggung, migrain, artritis, diabetik neuropati) sering tidak disertai patologis yang terdeteksi dan perubahan neuroplastik yang terjadi pada lokasi sekitar (dorsal horn pada spinal cord) membuat pengobatan menjadi lebih sulit.

Pasien dengan nyeri akut dapat memperlihatkan tanda dan gejala sistem saraf otonom (takikardi, tekanan darah yang meningkat, diaforesis, nafas cepat) pada saat nyeri muncul tetapi nyeri kronik bisa tanpa disertai adanya respon otonom. Nyeri kronik dapat berupa hiperalgesia dan allodynia yang pengobatan untuk nyeri ini sangat sulit sehingga, penanganan untuk nyeri akut harus baik untuk mencegah timbulnya nyeri kronik.

j. Nosisseptif dan Nyeri Neuropatik

Nyeri organik bisa dibagi menjadi nosisseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosisseptif adalah nyeri inflamasi yang dihasilkan oleh rangsangan kimia, mekanik dan suhu yang menyebabkan aktivasi maupun sensitisasi pada nosisseptor perifer (saraf yang bertanggung jawab terhadap rangsang nyeri). Nyeri nosisseptif biasanya memberikan respon terhadap analgesik opioid atau non opioid.

Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang ditimbulkan akibat kerusakan neural pada saraf perifer maupun pada sistem saraf pusat yang meliputi jalur saraf aferen sentral dan perifer dan biasanya digambarkan dengan rasa terbakar dan menusuk. Pasien yang mengalami nyeri neuropatik sering memberi respon yang kurang baik terhadap analgesik opioid.

1) Nyeri Viseral

Nyeri viseral biasanya menjalar dan mengarah ke daerah permukaan tubuh jauh dari tempat nyeri namun berasal dari dermatom yang sama dengan asal nyeri. Sering kali, nyeri viseral terjadi seperti kontraksi ritmis otot polos. Nyeri viseral seperti keram seiring bersamaan dengan gastroenteritis, penyakit kantung empedu, obstruksi ureter, menstruasi, dan distensi uterus pada tahap pertama persalinan. Nyeri viseral, seperti nyeri somatik dalam, mencetuskan refleksi kontraksi otot-otot lurik sekitar, yang membuat dinding perut tegang ketika proses inflamasi terjadi pada peritoneum. Nyeri viseral karena invasi malignan dari organ lunak dan keras sering digambarkan dengan nyeri difus, menggrogoti, atau keram jika organ lunak terkena dan nyeri tajam bila organ padat terkena (Ashburn dan Lipman, 1993).

Penyebab nyeri viseral termasuk iskemia, peregangan ligamen, spasme otot polos, distensi struktur lunak seperti kantung empedu, saluran empedu, atau ureter. Distensi pada organ lunak terjadi nyeri karena peregangan jaringan dan mungkin iskemia karena kompresi pembuluh darah karena distensi berlebih dari jaringan. Impuls nyeri yang berasal dari sebagian besar abdomen dan toraks menjalar melalui serat aferen yang berjalan bersamaan dengan sistem saraf simpatis, dimana impuls dari esofagus, trakea dan faring melalui aferen vagus dan glossopharyngeal, impuls dari struktur yang lebih dalam pada pelvis dihantar melalui nervus parasimpatis di sakral. Impuls nyeri dari jantung menjalar dari sistem saraf simpatis ke bagian tengah ganglia

cervical, ganglion stellate, dan bagian pertama dari empat dan lima ganglion thorasik dari sistem simpatis. Impuls ini masuk ke spinal cord melalui nervus torak ke 2, 3, 4 dan 5. Penyebab impuls nyeri yang berasal dari jantung hampir semua berasal dari iskemia miokard. Parenkim otak, had, dan alveoli paru adalah tanpa reseptor. Adapun, bronkus dan pleura parietal sangat sensitif pada nyeri.

2) Nyeri Somatik

Nyeri somatik digambarkan dengan nyeri yang tajam, menusuk, mudah dilokalisasi dan rasa terbakar yang biasanya berasal dari kulit, jaringan subkutan, membrane mukosa, otot skeletal, tendon, tulang dan peritoneum. Nyeri insisi bedah, tahap kedua persalinan, atau iritasi peritoneal adalah nyeri somatik. Penyakit yang menyebar pada dinding parietal, yang menyebabkan rasa nyeri menusuk disampaikan oleh nervus spinalis. Pada bagian ini dinding parietal menyerupai kulit dimana dipersarafi secara luas oleh nervus spinalis. Adapun, insisi pada peritoneum parietal sangatlah nyeri, dimana insisi pada peritoneum viseralis tidak nyeri sama sekali. Berbeda dengan nyeri viseral, nyeri parietal biasanya terlokalisasi langsung pada daerah yang rusak.

Munculnya jalur nyeri viseral dan parietal menghasilkan lokalisasi dari nyeri dari viseral pada daerah permukaan tubuh pada waktu yang sama. Sebagai contoh, impuls nyeri berasal dari apendiks yang inflamasi melalui serat-serat nyeri pada sistem saraf simpatis ke

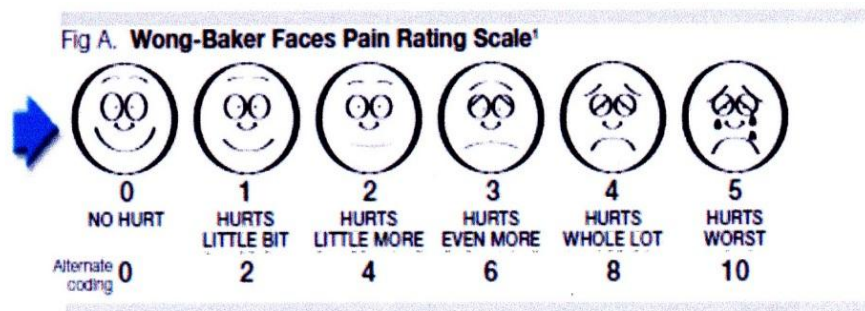
rantai simpatis lalu ke spinal cord pada T10 ke T11. Nyeri ini menjalar ke daerah umbilikus dan nyeri menusuk dan ham sebagai karakternya. Sebagai tambahan, impuls nyeri berasal dari peritoneum parietal dimana inflamasi apendiks menyentuh dinding abdomen, impuls-impuls ini melewati nervus spinalis masuk ke spinal cord pada L1 sampai L2. Nyeri menusuk berlokasi langsung pada permukaan peritoneal yang teriritasi di kuadran kanan bawah.

3. Penilaian Nyeri

Penilaian nyeri merupakan elemen yang penting untuk menentukan terapi nyeri paska pembedahan yang efektif. Skala penilaian nyeri dan keterangan pasien digunakan untuk menilai derajat nyeri. Intensitas nyeri harus dinilai sedini mungkin selama pasien dapat berkomunikasi dan menunjukkan ekspresi nyeri yang dirasakan. Ada beberapa skala penilaian nyeri pada pasien sekarang ini.

a. *Wong-Baker Faces Pain Rating Scale*

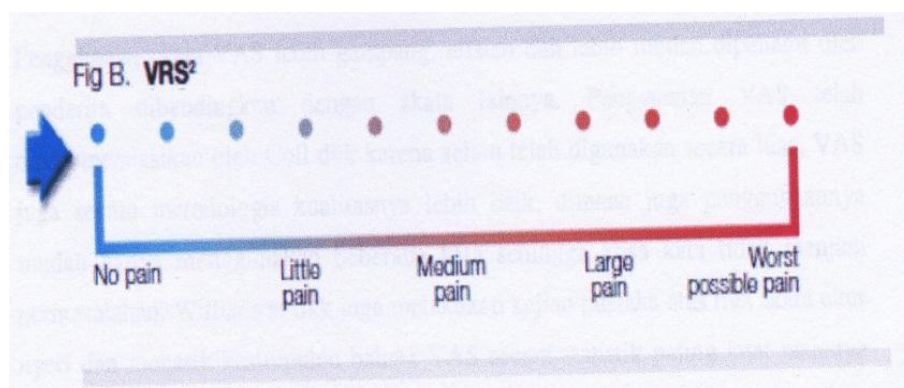
Skala dengan enam gambar wajah dengan ekspresi yang berbeda, dimulai dari senyuman sampai menangis karena kesakitan. Skala ini berguna pada pasien dengan gangguan komunikasi, seperti anak-anak, orang tua, pasien yang kebingungan atau pada pasien yang tidak mengerti dengan bahasa lokal setempat.



Gambar 7. Wong Baker Faces Pain Rating Scale (Sjahrir II, 2006)

b. Verbal Rating Scale (VRS)

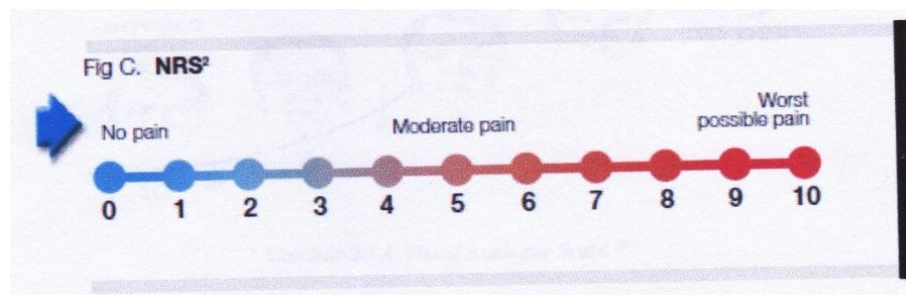
Pasien ditanyakan tentang derajat nyeri yang dirasakan berdasarkan skala lima poin; tidak nyeri, ringan, sedang, berat dan sangat berat.



Gambar 8. Verbal Rating Scale (Sjahrir II, 2006)

c. Numerical Rating Scale (NRS)

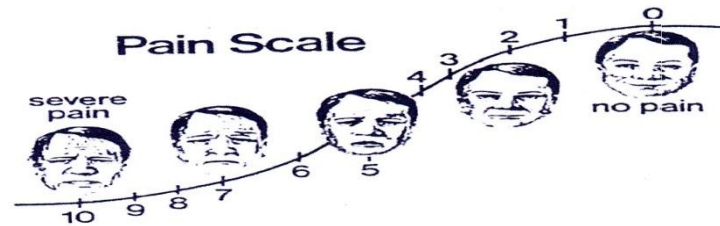
Pertama sekali dikemukakan oleh Downie dkk pada tahun 1978, dimana pasien ditanyakan tentang derajat nyeri yang dirasakan dengan menunjukkan angka 0-5 atau 0-10, dimana angka 0 menunjukkan tidak ada nyeri dan angka 5 atau 10 menunjukkan nyeri yang hebat.



Gambar 9. Numerical Rating Scale (Sjahrir II, 2006)

d. Visual Analogue Scale (VAS)

Skala yang pertama sekali dikemukakan oleh Keele pada tahun 1948 yang merupakan skala dengan garis lurus 10 cm, dimana awal garis (0) penanda tidak ada nyeri dan akhir garis (10) menandakan nyeri hebat. Pasien diminta untuk membuat tanda digaris tersebut untuk mengekspresikan nyeri yang dirasakan. Penggunaan skala VAS lebih gampang, efisien dan lebih mudah dipahami oleh penderita dibandingkan dengan skala lainnya. Penggunaan VAS telah direkomendasikan oleh Coll dkk karena selain telah digunakan secara luas, VAS juga secara metodologis kualitasnya lebih baik, dimana juga penggunaannya mudah hanya menggunakan beberapa kata sehingga kosa kata tidak menjadi permasalahan. Willianson dkk juga melakukan kajian pustaka atas tiga skala ukur nyeri dan menarik kesimpulan bahwa VAS secara statistik paling kuat rasionya karena dapat menyajikan data dalam bentuk rasio. Nilai VAS antara 0-4 cm dianggap sebagai tingkat nyeri yang rendah dan digunakan sebagai target untuk tatalaksana analgesia. Nilai VAS 4 dianggap nyeri sedang menuju berat sehingga pasien merasa tidak nyaman sehingga perlu diberikan obat analgesik tambahan (*rescue analgetic*).



Gambar 10. Visual Analogue Scale (Sjahrir II, 2006).

4. Penanganan Nyeri

Penanganan nyeri yang efektif harus mengetahui patofisiologi dan pain *pathway* sehingga penanganan nyeri dapat dilakukan dengan cara farmakoterapi (multimodal analgesia), pembedahan, juga terlibat didalamnya perawatan yang baik dan teknik non-farmakologi (fisioterapi, psikoterapi).

a. Farmakologis

Modalitas analgetik termasuk didalamnya analgesik oral parenteral, blok saraf perifer, blok neuroaksial dengan anestesi lokal dan opioid intraspinal.

Ada empat grup utama dari obat-obatan analgesik yang digunakan untuk penanganan nyeri.

Tabel 2. Obat farmakologis untuk penanganan nyeri.

Non-opioid analgesics	Paracetamol NSAIDs, including COX-2 inhibitors* Gabapentin, pregabalin2
-----------------------	---

Weak opioids	Codeine Tramadol Paracetamol combined with codein or tramadol
Strong opioids	Morphine Diamorphine Pethidine Piritramide Oxycodone Ketamin Clonidin
Adjuvants**	Ketamin Clonidin

nTabel 3. Pilihan terapi untuk penanganan nyeri

Mild Intensity pain	Moderate Intensity pain	Severe Intensity pain
For example: Inguinal hernia Varices Laparoscopy	For example: Hip replacement Histerectomy Jaw surgery	For example: Thoracotomy Upper abdominal surgery Aortic surgery Knee replacement
		(i) Paracetamol and wound infiltration with local anaesthetic (ii) NSAIDs (unless contraindicated) and (iii) Epidural local analgesia or mayor pheriperal nertve block or opioid injection (IV PCA)
	(i) Paracetamol and wound infiltration with local anaesthetic (ii) NSAIDs (unless contraindicated) and (iii) Pheriperal nertve block (single shot or continuous infusion) or opioid injection (IV PCA)	
		(i) Paracetamol and wound infiltration with local anaesthetic (ii) NSAIDs (unless contraindicated) and (iii) Regional block analgesia Add weak opioid or rescue analgesia with small increments or intravenous strong opioid if necessary

b. Multimodal Analgesia

Multimodal analgesia menggunakan dua atau lebih obat analgesik yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda untuk mencapai efek analgesik yang maksimal tanpa dijumpainya peningkatan efek samping dibandingkan dengan peningkatan dosis pada satu obat saja. Dimana multimodal analgesia melakukan intervensi nyeri secara berkelanjutan pada ketiga proses perjalanan nyeri, yakni:

- Penekanan pada proses tranduksi dengan menggunakan NSAID.
- Penekanan pada proses transmisi dengan anestesik lokal (regional).
- Peningkatan proses modulasi dengan opioid.

c. Non-Farmakologis

Ada beberapa metode metode non-farmakologi yang digunakan untuk memantu penanganan nyeri kronis, seperti menggunakan terapi fisik (dingin, panas) yang dapat mengurangi spasme otot, akupunktur untuk

nyeri kronik (gangguan muskuloskeletal, nyeri kepala), terapi psikologis (musik, hipnosis, terapi kognitif, terapi tingkah laku) dan rangsangan elektrik pada system saraf (TENS, Spinal Cord Stimulation, Intracerebral Stimulation).

d. *Voltage-Gated Ca^{2+} Channels (VGCCs).*

Setiap sel yang aktif memiliki aktivitas dari *voltage-gated Ca^{2+} channels* (VGCCs). Chanel ini banyak berperan pada aktivitas sinyal listrik dan biokimia pada beberapa reaksi tubuh termasuk melepaskan neurotransmitter nyeri seperti glutamat. Depolarisasi membran sel menyebabkan saluran ini terbuka dan menyebabkan influks kalsium ekstraseluler ke intraseluler, sehingga terjadinya reaksi sinyal listrik dan biokimia dalam intraseluler meliputi pelepasan neurotransmitter, neuropeptid, aktivitas saraf, ekspresi gen, refleks pertahanan tubuh sampai kematian.

VGCCs merupakan susunan yang kompleks terdiri dari multi-protein dengan subunit pembentuk bagian pusat yang dikelilingi oleh $\alpha_2\delta, \beta, \gamma$ sebagai subunit pembantu. VGCCs dibagi menjadi dua kategori yaitu:

- *High-Voltage-Activated* (HVA) yang terdiri dari tipe L-, N-, P/Q- dan *R-type* Ca^{2+} yang semua canel ini membutuhkan depolarisasi atau rangsangan yang cukup kuat untuk teraktivasi.

- *Low-Voltage-Activated* (LVA) yang terdiri dari canal T-type Ca^{2+} dapat teraktivasi oleh rangsangan atau depolarisasi yang ringan.

Canel tipe L-, N-, P/Q- dan R-type Ca^{2+} adalah canal yang bekerja dibantu oleh $\alpha 2\delta$ subunit yang paling banyak dipelajari karena terlibat dalam proses nyeri. Tipe dari N-type Ca^{2+} terdiri dari pori subunit $\alpha 1\beta$. Subunit ini bekerja di terminal dari *neuron aferen primer atau Primary Afferent Neurons* (PANs) yang menyampaikan sinyal ke superfisial lamina di dorsal horn dari medulla spinalis. Penting untuk diketahui adalah subunit ini akan meningkat jumlah dan kerjanya jika terjadi yaitu inflamasi saraf dan jaringan. Penelitian yang pernah dilakukan pada hewan coba pada canal tipe ini menunjukkan bahwa suatu zat yang dapat memblokir canal ini (toxin diberikan pada canal ini) ternyata zat tersebut dapat mencegah letupan-letupan sinyal listrik yang dapat menimbulkan sensasi nyeri berupa hyperalgesia ataupun allodynia, sehingga canal N-type Ca^{2+} menjadi modal selanjutnya cara kerja obat penghilang rasa sakit.

N-, P/Q- dan R-type Ca^{2+} secara bersama-sama bekerja, dan saling bersinaps, serta berperan dalam banyak pelepasan neurotransmitter. Tetapi, hanya canal P/Q type Ca^{2+} yang terlibat dalam kondisi penyakit tertentu seperti epilepsi, ataksia dan migraine. Mutasi pada subunit $\alpha 1A$ dari P/Q- type Ca^{2+} canal ini menurut beberapa penelitian dipercaya sebagai penyebab timbulnya migrain. Canal ini terutama terletak di medulla spinalis di lamina II sampai VI di *spinal cord* yang berperan sebagai inhibisi sinyal saraf di medulla spinalis. Sehingga canal ini terlibat

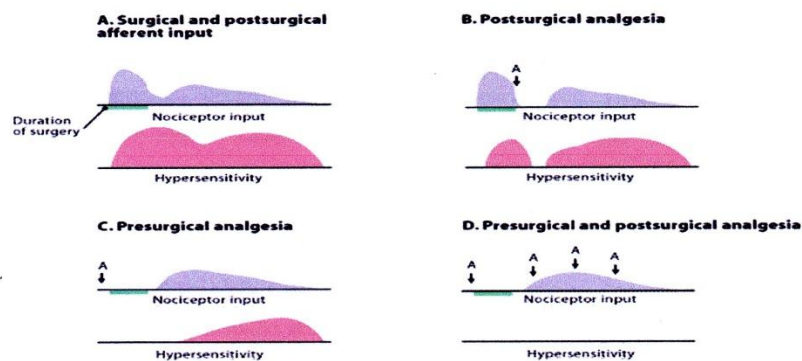
dalam menghalangi sinyal nyeri, mencegah hyperlagesia melalui sifatnya yang neurotransmission inhibition dengan mencegah influks kalsium ekstraseluler.

T-type Ca^{2+} banyak berkonsentrasi di badan sel saraf dan dendrite yang berperan sebagai modulasi sinyal rangsang saraf. Penelitian terhadap subtype canal ini bertindak sebagai antinosiseptif di supraspinal. Sehingga T-type Ca^{2+} ini dapat bertindak dalam menghambat sinyal nyeri. Suatu penelitian tingkat hewan berhasil melakukan pengaktifan canal ini dan didapati hasil berupa penghambatan nyeri kronik yang diberikan pada hewan percobaan.

Mungkin pengembangan terbesar dalam penelitian tentang canal kalsium adalah dalam pengembangan obat baru yang menargetkan subunit bantu VGCCs atau $\alpha 2\delta$ auxiliary subunits. Cidera saraf perifer menginduksi secara signifikan protein $\alpha 2\delta$ di dorsal horn, menekan relevansi dengan nyeri saraf yang disebabkan cedera saraf, dengan memanfaatkan penggunaan secara klinis $\alpha 2\delta$ dalam nyeri neuropatik.

Gabapentin dan pregabalin mengikat $\alpha 2\delta$ subunit, sebagian mengurangi aktivitas VGCCs dan mengurangi hiperaktivitas neuron dorsal horn serta hiperalgesia dan allodynia yang ditimbulkan oleh cedera saraf (Taylor, 2004). Kedua obat telah disetujui untuk mengobati beberapa nyeri neuropatik dan yang terpenting kedua obat ini tidak menunjukkan toleransi dengan penggunaan jangka panjang (Taylor, 2004). Bahkan, penambahan

gabapentin dapat meningkatkan efektivitas analgesik morfin dalam pengobatan cedera saraf (Matthews dan Dickenson, 2002).



Gambar 11. The binding site dari gabapentinoid (Matthews dan Dickenson, 2002).

5. Gabapentin

Gabapentin adalah salah satu golongan dari gabapentinoid. Penggunaan gabapentin sebagai pengobatan nyeri neuropatik pertama kali dimulai tahun 1990. Pada awalnya direncanakan sebagai suatu spasmolitik dan akhirnya terbukti lebih efektif sebagai obat *antiseizure*, kemudian gabapentin juga telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan saraf yang secara terus menerus menimbulkan rasa nyeri dan pada akhirnya menyebabkan hyperalgesia dan alodinia.

a. Mania dan Farmakokinetika

Gabapentin adalah suatu asam amino, suatu analog dari GABA yang efektif terhadap seizure parsial. Kimia gabapentin.



Gambar 12. Rumus bangun gabapentin (Matthews dan Dickenson, 2002).

Gabapentin pertama sekali digunakan hanya untuk mengatasi kejang oleh FDA atau *Food Drugs Administration* pada tahun 1993 dan kemudian penggunaannya berkembang sebagai pengobatan nyeri neuropathic.

Gabapentin secara kimiawi strukturnya mirip dengan GABA, larut dalam memiliki rasa pahit, struktur berbentuk kristal putih mirip gugus GAB A denzan cincin cyclohexane dengan nama kimia gabapentin [1-(aminomethyl)cyclohexene acetic acid]

Bila dikonsumsi secara oral, gabapentin diabsorpsi di usus kecil dalam jumlah besar dan cepat. Hal ini terjadi mekanisme transport yang spesifik dan belum diketahui dan menjadi jenuh pada dosis yang lebih besar, dimana mekanisme difusi dan transport yang disebut sebagai *L-amino acid transport*. Gabapentin mempunyai bioavailabilitas oral berbanding terbalik dengan dosis. Hal ini berefek dalam mengurangi bioavailabilitas obat bila diberikan pada dosis tinggi. Bioavailabilitas obat ini pada dosis 300 mg sekitar 60%, pada dosis 600 mg sekitar 40% dan hanya sekitar 35% dengan 1.6 g diberikan 3 kali sehari. Gabapentin tidak memiliki ikatan protein yang spesifik dan konsentrasi dalam plasma

maksimum (C_{max}) 2,7-2,99 mg/L dicapai dalam kira-kira 373.2 jam bila dikonsumsi secara oral. Pada subjek yang sehat, umur tidak mempengaruhi C_{max} atau waktu untuk mencapai C_{max} namun 25% peningkatan C_{max} dijumpai pada wanita dibandingkan pada pria dikarenakan oleh ukuran tubuh yang berbeda pada pria dan wanita.

Ketika obat gabapentin diabsorpsi, maka obat ini tidak berikatan dengan plasma kurang dari 3% dengan volume distribusi sekitar 0.6-0,81 kgL. Distribusi obat ke cairan cerebrospinal terbilang jarang dan relatif kecil yaitu 20% dari konsentrasi plasma dan diperkirakan volume distribusinya mencapai 0.09 - 0,14 ug/ml, serta konsentrasinya di jaringan lemak juga sangat kecil. Di jaringan otak gabapentin ditemukan berkisar 80% dari konsentrasi plasma. Pada percobaan tingkat hewan yaitu tikus, konsentrasi di pankreas dan renal berkisar 4 sampai 8 kali konsentrasi plasma tetapi pada manusia justru konsentrasi di daerah tersebut sangat rendah.

Gabapentin tidak dimetabolisme oleh karena gabapentin tidak terlibat dalam metabolisme yang dilakukan oleh enzim-enzim mikrosom hati. Eliminasi obat dalam bentuk yang tidak berubah dan sebagian obat yang tidak diabsorpsi akan diekskresikan melalui feses. Gabapentin diekskresikan melalui ginjal, sehingga perlu menjadi perhatian dalam pemberian obat terhadap pasien yang memiliki gangguan ginjal, hal ini didasarkan bahwa ekskresi obat ini berbanding lurus dengan creatinin clearance. Gangguan fungsi renal menyebabkan konsentrasi gabapentin

yang lebih tinggi dan waktu paruh yang lebih panjang. Fungsi renal memberikan efek klinis yang lebih berbeda dibandingkan dengan pengaruh usia pada pasien usia lanjut.

Waktu paruh obat ini 4,8-8,7 jam, oleh karena itu dibutuhkan dosis 3 kali sehari. Hal yang menarik dari gabapentin adalah obat ini tidak secara spesifik berinteraksi dengan obat-obatan epilepsi yang lain atau dengan obat yang lain, disebabkan oleh ketidakmampuan obat untuk menghambat enzim-enzim hati serta memiliki daya ikatan protein plasma yang rendah. Tidak ada penelitian yang menyatakan interaksi gabapentin dengan obat antikonvulsan yang lain. Cimetidin dapat menurunkan ekskresi gabapentin oleh karena cimetidin menurunkan *glomerulo filtration rate* dari ginjal serta antasida jika diberikan bersamaan atau 2 jam sebelum atau sesudah pemberian gabapentin maka bioavailabilitas gabapentin dapat berkurang sampai 20%.

b. Mekanisme Kerja

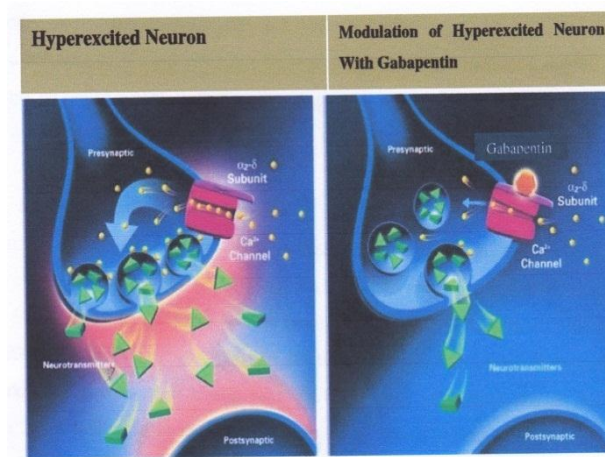
Mekanisme aksi dari gabapentin masih belum diketahui secara pasti. Beberapa bukti menunjukkan efek dari gabapentin muncul akibat sinergi kompleks antara peningkatan sintesa GABA, antagonis reseptor non-NMDA dan ikatan subunit $\alpha 2\delta$ Voltage Dependent Calcium Channels yang menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatoris. Walaupun diharapkan bekerja sebagai agonis GABA, gabapentin tidak secara langsung bekerja pada reseptor GABA, juga tidak mempengaruhi reuptake GABA tapi mempunyai efek memodifikasi pelepasan GABA baik

presinaptik, maupun post sinaptik yang terdistribusi secara luas baik di sentral maupun susunan saraf pusat. *Up-regulation* dari subunit $\alpha 2\delta$, mempunyai peranan penting dalam proses hipersensitisasi. Gabapentin meningkatkan sintesa GABA dari glutamate dan meningkatkan pelepasannya dari astrosit. Beberapa penelitian biokimia menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi GABA pada area tertentu di otak setelah pemberian gabapentin, oleh karena terjadi peningkatan asam glutat dekarboksilase serta terjadi penurunan penghancuran enzim asam glutat dekarboksilase yang pada akhirnya meningkatkan produksi GABA. Tetapi, walaupun gabapentin meningkatkan GABA ekstrasuluelet tetapi tidak ada bukti yang menyatakan bahwa gabapentin dapat meningkatkan GABA intraneuron serta berikatan dengan reseptor GABA walaupun obat ini dapat masuk ke otak melewati *blood brain barrier*. Efek ini ternyata berdampak kepada penurunan neurotransmitter seperti dopamine, serotonin, dan noradrenalin serta terjadi hambatan terhadap kanal natrium jika gabapentin digunakan dalam waktu lama.

Aksi yang paling penting dari gabapentin adalah ikatan subunit $\alpha 2\delta$ *Voltage Dependent Calcium Channels*. Ikatan ini terjadi pada medulla spinalis, dengan densitas tinggi pada lamina superficial di kornu dorsalis. Kerja gabapentin ini akan menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatoris dan menurunkan availabilitas glutamat pada reseptor NMDA.

Meskipun tidak ada bukti untuk mendukung efek langsung dari gabapentin pada jalur opioid, studi hewan menunjukkan adanya efek tidak

langsung. Rocha dkk menemukan meningkatnya peptida opioid ekstraseluler dalam otak tikus setelah pemberian dosis tunggal gabapentin. Shimoyama dkk menunjukkan efek sinergis antara morfin dan gabapentin yang secara signifikan lebih besar dari pada efek salah satunya saja.



Gambar 13. Mekanisme Kerja Gabapentin (Matthews dan Dickenson, 2002).

Banyak studi kasus telah dipublikasikan menggambarkan efek gabapentin dalam berbagai kondisi nyeri neuropatik. Contohnya termasuk nyeri regional kompleks sindrom atau *Complex Regional Pain Syndromes* (CRPS), *deafferentation neuropathies*, *central post stroke pain* dan rasa sakit yang terkait dengan beberapa multiple sclerosis. Secara umum, pengobatan dengan gabapentin berhasil dalam mengurangi rasa sakit dan dosis yang digunakan adalah antara 900 dan 1200 mg dalam tiga dosis terbagi. Menyusul keberhasilan nyata dari gabapentin dijelaskan dalam laporan kasus, uji coba plasebo acak terkontrol yang dilakukan di berbagai kondisi nyeri neuropatik.

c. Farmakodinamik

Sebuah penelitian menemukan bahwa setelah pemberian gabapentin, efek antihiperalgnesia muncul lebih cepat dibandingkan dengan efek antiepilepsinya. Efek antiepilepsi dari gabapentin tergantung pada jumlah bentuk aktif di dalam astrosit. Pemberian dosis lebih dari 600 mg tidak lagi menunjukkan hubungan antara besar dosis dan respon obat yang diberikan. Hal ini mengindikasikan bahwa mungkin ada beberapa mekanisme yang berbeda pada gabapentin sebagai antiepilepsi dan sebagai terapi nyeri neuropatik.

d. Penggunaan dan dosis terapeutik

Penggunaan secara umum sampai sekarang digunakan sebagai pengobatan kejang dan nyeri neuropatik. Penggunaan untuk mengobati kejang ini sudah diterapkan selama 12 tahun dan menurut sebuah meta analisis Leiderman tahun 1994 menyatakan bahwa dosis 900 sampai 1800 mg per hari sangat efektif untuk mengobati kejang. Dosis yang dianjurkan untuk mengobati kejang yang dianjurkan tiga kali sehari dengan dosis sampai 2400 mg/hari yang direkomendasikan untuk pasien dewasa dan anak > 12 tahun. Untuk anak umur 3-12 tahun dapat diberikan dengan dosis 25-35 mg/kg BB yang dapat diberikan dalam dosis terbagi tiga kali sehari. Titrasi cepat dari gabapentin dicapai dengan dosis 10 mg/kg BB pada hari pertama, kemudian 20 mg/kg BB pada hari kedua dan 30

mg/kgbb pada hari ketiga. Dosis sampai 40-60 mg/kgbb juga dinilai aman diberikan pada anak.

Penggunaan gabapentin dalam mengatasi nyeri sudah hampir 18 tahun, terutama dipalcai dalam mengobati nyeri kronik seperti nyeri neuropatik yang sangat sulit untuk diatasi. Gabapentin telah disetujui untuk diberikan sebagai tatalaksana nyeri neuropatik pada orang dewasa (usia > 18 tahun). Walaupun banyak modalitas untuk mengatasinya seperti trisiklik antidepresan, opioid tapi semuanya memberikan efek samping yang tidak baik. Gabapentin memberikan suatu pendekatan baru dalam mengatasi nyeri ini dengan efek samping yang dinilai minimal. Seperti yang dijelaskan sebelumnya gabapentin berperan dalam menghambat influks kalsium ekstraseluer. Dosis yang dianjurkan untuk mengobati nyeri kronik 300 mg diberikan tiga kali sehari selama satu sampai tujuh hari sesuai dengan dosis yang dapat ditoleransi. Titrasi awal bisa dilakukan lebih lambat bila dipertimbangkan akan kemunculan efek sampingnya dan dosis dapat dinaikkan menjadi 2400 mg/hari bahkan dapat menjadi 3600 mg/hari.

Adanya sensitisasi dari komu dorsalis medulla spinalis telah dibuktikan memiliki peran dalam terjadinya nyeri akut yang berperan dalam terjadinya nyeri, yang mungkin juga berperan dalam munculnya nyeri kronik. Keadaan ini didasarkan dugaan bahwa terdapat proses yang saling tumpang tindih pada patofisiologi antara nyeri akut dan nyeri kronik. Dengan mengurangi hiperekstabilitas dari komu dorsalis medulla

spinalis yang diinduksi oleh kerusakan jaringan, gabapentin memiliki peran dalam tatalaksana nyeri pascabedah walaupun dosis yang optimal masih memerlukan studi lebih lanjut. Keuntungan lain dari pemakaian gabapentin untuk mengatasi nyeri adalah mencegah ketergantungan pada opioid.

e. Efek samping dan kontraindikasi

Meskipun gabapentin secara umum hanya sedikit saja memiliki interaksi dengan beberapa obat, gabapentin terkadang dapat menyebabkan sakit kepala, dizziness, mulut kering dan mengantuk yang dapat dikurangi dengan memberikan dosis yang lebih kecil dan titrasi secara perlahan-lahan. Karena sifatnya yang teratogenik, sebaiknya dihindari pemberiannya pada wanita hamil dan yang sedang menyusui.

Dapat juga dijumpai efek samping berupa mulut kering, serta gangguan kognitif dan cara berjalan pada pasien-pasien usia tua. Obat ini juga harus dikurangi dosisnya pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Dalam hal ini penyesuaian dosis dapat diatur sesuai dengan *creatinine clearance*.

Beberapa efek samping yang pernah dilaporkan dalam penelitian antara lain yang pernah dilaporkan oleh penelitian Ramsay tahun 1995 adalah somnolence (20%), dizziness (18%), ataxia (13%), kelemahan (11%). Efek samping yang ditemukan oleh McLean dkk dengan melakukan penelitian terhadap 2216 pasien dalam meneilti keamanan gabapentin sebagai terapi tambahan untuk kejang somnolence (15.2%),

dizziness (10.9%), asthenia (6.0%) tetapi, efek yang paling serius yaitu kejang (0,9%).

6. Methylcobalamin

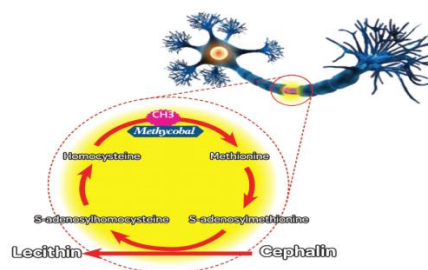
Cobalamin atau vitamin B12 adalah anggota *family corrin*, yang dikenal sebagai hydroxocobalamin di Inggris dan sebagai sianokobalamin di Amerika Serikat 40-50% dari *corrins* serum mungkin secara fisiologis merupakan vitamin B12 tidak aktif. Tubuh manusia tidak mensintesis cobalamin. Satu-satunya sumber adalah makanan hewani daging, ikan dan produk susu. Kebutuhan harian vitamin B12 pada manusia adalah 1-3 µg (Kuwabara S, et al. 1999).

Defisiensi cobalamin makanan muncul dalam vegetarian yang tidak menyentuh daging, ikan, telur dan keju, atau pada diet yang tidak memadai karena kemiskinan atau gangguan kejiwaan. Cobalamin yang tertelan bersama makanan atau minuman dilepaskan dari protein kompleks oleh enzim pencernaan, membentuk cobalamin-intrinsik kompleks faktor dan akan diserap pada ileum distal, selanjutnya akan memasuki circulation enterohepatic. Di dalam hepar Cobalamin diubah menjadi dua bentuk aktif penting, yaitu Methylcobalamin dan adenosylcobalamin (Kuwabara S, et al. 1999).

Methylcobalamin adalah metabolit aktif dari cobalamin. Dengan demikian pemberian methylcobalamin bisa memberikan keuntungan, karena

tidak memerlukan proses konversi didalam tubuh untuk merubah cyanocobalamin menjadi methylcobalamin dan juga tubuh menjadi lebih cepat dalam mempersiapkan methylcobalamin dalam jumlah yang cukup untuk keperluan tubuh. Methylcobalamin sangat penting untuk sintesis DNA selular dan karenanya memberikan kontribusi untuk berbagai fungsi jaringan tubuh, pembentukan selubung mielin, sehingga lebih cepat membagi dan mempercepat proliferasi sistem seluler seperti darah dan epithelium lambung (Venu.M, 2013).

Methylcobalamin adalah co-faktor untuk sintesis metionin. Metilasi homosistein menjadi metionin membutuhkan methylcobalamin dan lima metil tetrahydrofolate. Dengan demikian pemberian methylcobalamin bisa berperan menurunkan homocystein yang merupakan molekul uremia sehingga bisa menurunkan terbentuknya ROS dan resiko komplikasi terhadap integritas dari neuron. Peningkatan jumlah methionin sendiri juga akan merangsang pembentukan lechitin sebagai salah satu bahan pembentuk sel scwan atau myelinisasi (Venu.M, 2013).



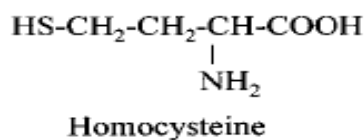
Gambar 14. Peran methylcobalamin terhadap sel saraf. (Venu.M, 2013).

Disamping itu juga berperan sebagai co-faktor untuk enzim methylmalonyl-CoA mutase di mitochondria. Isomerisasi metilmalonil-CoA

ke suksinil-CoA penting untuk sintesis lipid saraf untuk membentuk myelin. Methylcobalamin juga berperan dalam metabolisme asam folat. Kekurangan methylcobalamin, juga mempengaruhi metabolisme asam folat yang kurang efektif sehingga meningkatkan resiko timbulnya anemia megaloblastik (Venu.M, 2013).

a. Homocystein

Homocystein merupakan senyawa antara yang dihasilkan pada metabolisme metionin, yaitu suatu asam amino esensial yang terdapat dalam beberapa bentuk sulfurhidril diplasma dalam bentuk tereduksi dan disulfida dalam bentuk teroksidasi dinamakan homocystein.



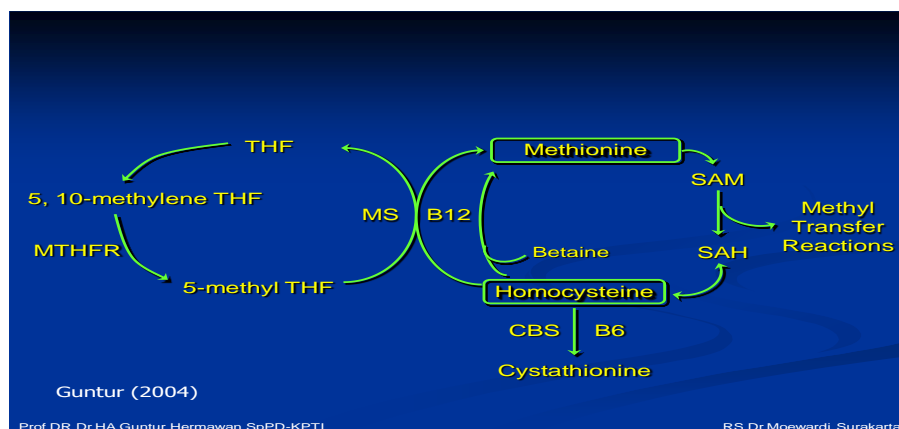
Gambar 15. Molekul Homocystein (Bostom.A and Lathrop.L, 1997).

Peningkatan kadar hcy juga menurunkan bioavailabilitas nitrat oksida dan memodulasi kadar metabolit lain, termasuk S-adenosyl metionin (SAM) dan S-adenosyl homosistein (SAH) yang dapat mengakibatkan gangguan kardiovaskular atau neurologis. Stres retikulum endoplasma muncul sebagai jalur umum yang berhubungan dengan apoptosis, aterosklerosis dan gangguan neurologis yang diatur oleh meningkatnya kadar Hcy (Bostom.A and Lathrop.L, 1997).

Homosistein bukan merupakan konstituen diet normal. Satu-satunya sumber homosistein adalah metionin yaitu suatu asam amino esensial yang mengandung sulfur yang diperoleh melalui asupan protein. Biosintesis metionin akan menghasilkan produk antara yaitu homosistein. Metabolisme homosistein dipengaruhi oleh asam folat, vitamin B6 dan B12 serta aktivitas berbagai enzim yang berperan pada jalur metabolismenya. Tahap pertama metabolisme homosistein adalah pembentukan S adenosil metionin, yang merupakan donor metil terpenting pada reaksi transmetilasi.

S adenosilmetionin, selanjutnya mengalami demetilasi membentuk S adenosil homosistein, yang kemudian dihidrolisis menjadi adenosin dan homosistein. Homosistein selanjutnya memasuki jalur transsulfurasi atau jalur remetilasi. Sekitar 50% homosistein yang memasuki jalur ini dan secara *irreversibel* berikatan dengan serin melalui pengaruh enzim sistasionin β sintase, untuk membentuk sistasionin. Sistasionin ini selanjutnya dimetabolisme menjadi sistein dan α ketobutirat melalui pengaruh enzim sistasionase. Sistein yang terbentuk dari homosistein ini akhirnya dirubah menjadi sulfat dan diekskresikan ke dalam urin. Pada jalur remetilasi, homosistein akan mengalami daur ulang menjadi metionin melalui 2 reaksi yang berbeda. Reaksi pertama memerlukan enzim 5metiltetrahidrofolat homosistein metiltransferase (metionin sintase). Untuk aktivitas enzim ini dibutuhkan metilkobalamin sebagai kofaktor dan metiltetrahidrofolat sebagai kosubstrat. Metiltetrahidrofolat

dibentuk dari tetrahidrofolat oleh pengaruh enzim metiltetrahidrofolat reduktase (MTHFR). Reaksi ini terjadi di semua jaringan. Jalur kedua dikatalisir oleh enzim betain homosistein metil transferase. Reaksi dengan betain ini terutama terbatas di dalam hati. Proses daur ulang serta penyimpanan homosistein akan menjamin penyediaan metionin yang cukup. Pada keadaan kelebihan metionin, dimanfaatkan jalur transulfurasi dengan meningkatkan regulasi sistationin sintase dan mengurangi regulasi jalur remetilasi, sedangkan bila terdapat defisiensi metionin dimanfaatkan jalur remetilasi. (Vivian F, 1999; Guntur, 2004).



Gambar 16. Metabolisme Homocystein (Guntur, 2004).

Kang et al, 1992 mendefinisikan hyperhomocystein dalam kategori normal, moderat, intermediate dan severe Hhcy. Konsentrasi hcy normal adalah 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Moderat Hyperhomocysteinemia didefinikan sebagai peningkatan total plasma homocystein (tHcy) 15-30 $\mu\text{Mol/L}$. Intermediate hyperhomocystein didefinisikan sebagai peningkatan total plasma homocystein (tHcy) 30-100 $\mu\text{Mol/L}$ Severe Hhcy jika kadar Hcy > 100 $\mu\text{mol/L}$ (Giacomo. G et al, 2005).

Hcy mudah mengalami autooksidasi didalam plasma selanjutnya menghasilkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan homosistein menginduksi timbulnya disfungsi sel melalui mekanisme stres oksidatif. Homocystein yang diinduksi stres oksidatif dapat terjadi melalui mekanisme lain. Berbagai penelitian *ex vivo* menggunakan jaringan vaskular telah terlibat dalam menyebabkan Hhcy berupa respon relaksasi yang abnormal pembuluh darah dengan meningkatkan produksi anion superoksida intraseluler (O_2^-). O_2^- diyakini dapat menurunkan ketersediaan nitrat oksida endotel (NO) untuk menghasilkan peroksinitrit, sehingga membatasi respon vasodilatasi yang normal (Giacomo. G et al, 2005).

b. Definisi

Methylcobalamin atau mecobalamin adalah salah satu bentuk kimia dari vitamin B12 (cobalamin), yaitu vitamin larut air yang memegang peranan penting dalam pembentukan darah serta menjaga fungsi sistem saraf dan otak. Obat ini berfungsi mengobati gangguan yang diakibatkan oleh defisiensi vitamin B12, seperti pada kondisi anemia megaloblastik (contoh: anemia pernisirosa), neuropati diabetes, neuropati perifer, dan pengobatan awal sklerosis lateral amiotrofik.

c. Dosis

Methylcobalamin tersedia dalam bentuk kapsul dan ampul suntikan. Untuk pengobatan neuropati perifer biasanya digunakan dosis

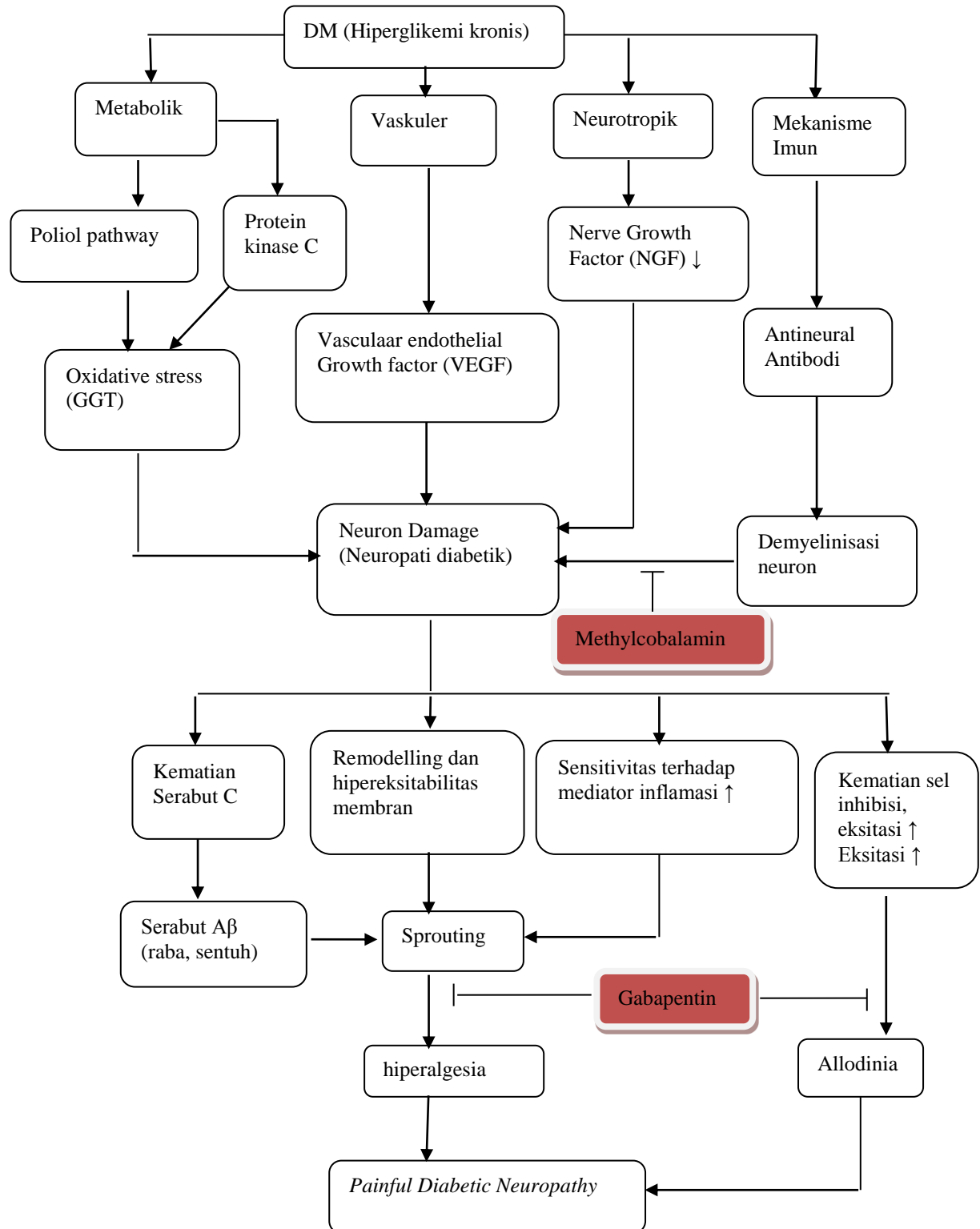
500 mcg melalui suntikan sebanyak 3 kali/minggu, atau 750-1500 mcg/hari menggunakan tablet dibagi dalam 3 dosis.

d. Efek samping

Sama seperti obat-obat lain, methylcobalamin juga berpotensi menyebabkan efek samping. Beberapa efek samping yang umum terjadi adalah:

- Hipersensitivitas
- Sakit kepala
- Rasa nyeri atau terjadi pengerasan di sekitar area injeksi
- Berkeringat
- Rasa panas dan kemerahan pada kulit wajah
- Mual
- Kehilangan nafsu makan
- Diare atau gangguan pencernaan lainnya
- Muntah
- Demam

B. Kerangka Konsep



Keterangan:

: Variabel yang diteliti



: Menghambat

Keterangan alur kerangka konsep

Pada pasien dengan DM tipe 2 mengalami hiperglikemia kronis yang bias menyebabkan kerusakan saraf perifer melalui 4 jalur, yaitu metabolik, vaskuler, neurotropik dan melalui mekanisme imun. Ada 2 teori utama berhubungan dengan efek metabolisme dari hiperglikemia kronis. Yang pertama adalah melalui jalur poliol. Pada kondisi hiperglikemi, maka akan terjadi peningkatan influx glukosa ke dalam jalur poliol yang menyebabkan pengurangan glukosa ke sorbitol dan pengurangan *glutathione*. Dengan berkurangnya *glutathione* bisa meningkatkan kepekaan ke intracellular *oxidative stress*. *Oxidative stress* berperan utama didalam patogenesis neuropati diabetik. Yang kedua adalah jalur aktivasi protein kinase C. protein kinase C yang teraktivasi menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, gangguan sintesa *nitric oxide* (NOs), dan perubahan aliran darah. Dalam hal ini juga akan terbentuk *advanced glycation en product* (AGEs) dan sorbitol yang akan menyebabkan vasodilatasi berkurang, aliran darah ke saraf menurun dan bersama rendahnya mionisitol dalam sel saraf, terjadilah neuropati diabetik.

Abnormalitas vaskuler yang terjadi pada pasien dengan hiperglikemia kronis meliputi penebalan membran basalis dinding pembuluh darah, *endothelial hyperplasia*, disfungsi endotel, peningkatan ekspresi endotelin dan peningkatan

kadarvascular endothelial growth factor (VEGF). maka terjadilah proses iskemia endoneurial, mendorong ke arah kerusakan kapiler, inhibisi transport aksonal, aktivitas Na^+/K^+ -ATPase, dan akhirnya ke degenerasi aksonal. *Nerve Growth Factor* (NGF) diperlukan untuk mempercepat dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Pada penderita diabetes kadar NGF serum cenderung turun dan berhubungan dengan derajat neuropati. Pada penderita diabetes dijumpai adanya *antineural antibodies* dalam serum secara langsung dapat merusak struktur saraf sensorik dan motorik. Methylcobalamin berfungsi untuk memperbaiki kerusakan sel saraf yang mengalami demyelinisasi, sehingga regenerasi sel saraf yang telah mengalami kerusakan akibat berbagai faktor tersebut bisa diperbaiki.

Pada pasien neuropati DM akan terjadi kematian serabut saraf C, sehingga serabut saraf $\text{A}\beta$ (raba, sentuh) teraktivasi. Selain itu juga akan terjadi remodelling dan hipereksitabilitas membran serta lebih sensitif terhadap mediator-mediator inflamasi. Hal ini akan menyebabkan sprouting dari sel saraf mengakibatkan terjadinya hiperalgesia. Pada pasien dengan neuropati DM akan terjadi kematian sel inhibisi, sehingga terjadi eksitasi yang berlebihan mengakibatkan terjadinya allodinia. Gabapentin bekerja pada jalur menghambat sprouting dan eksitasi yang berlebihan dari sel saraf yang mengalami kerusakan, sehingga diharapkan pasien ND tidak mengalami hiperalgesia maupun allodinia.

C. Hipotesis Penelitian

1. Ada pengaruh pemberian gabapentin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN.
2. Ada pengaruh pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN.
3. Ada perbedaan antara pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral dengan gabapentin tunggal terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN.

D. Originalitas Penelitian

Penelitian yang tentang penatalaksanaan nyeri pada pasien neuropati diabetik telah banyak diteliti. Sejauh peneliti ketahui, penelitian perbedaan efektifitas pemberian gabapentin dengan gabapentin dan methylcobalamin pada pasien PDN di Indonesia belum pernah dilakukan. Originalitas penelitian ini adalah melihat perbandingan terapi gabapentin dengan gabapentin dan methylcobalamine pada pasien PDN.

Tabel 4. Daftar penelitian sebelumnya mengenai penatalaksanaan pada pasien PDN

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Man-chun Wong, pain management nurse, Joanne W Y Chung, professor, Thomas K S	<i>Effects of Treatments for Symptoms of Painful Diabetic Neuropathy:</i>	Systematic review	Antikonvulsan dan antidepresan merupakan obat yang umum digunakan untuk manajemen neuropati diabetic. Antidepresan

Wong, chair professor	<i>Systematic review</i>		trisiklik oral dan antikonvulsan tradisional lebih baik dalam tata laksana jangka pendek nyeri neuropati dibandingkan antikonvulsan generasi terbaru. Studi tentang efek samping dari antidepresan oral dan antikonvulsan masih dipertanyakan
<i>Ian Gilron, M.D., Joan M. Bailey, R.N., M.Ed., Dongsheng Tu, Ph.D., Ronald R. Holden, Ph.D., Donald F. Weaver, M.D., Ph.D., and Robyn L. Houlden, M.D</i>	Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain	Randomized double-blind active placebo controlled	Kombinasi gabapentine dan morphine menimbulkan efek analgesia yang lebih baik pada dosis rendah, pada masing-masing obat daripada digunakan secara individual
C Peter N Watson M.D., FRCPC,	Treatment of Neuropathic	Systematic	Terapi lini pertama untuk tatalaksana nyeri

Judith H Watt Watson RM. Ph.D	Pain: Focus on Antidepressants, Opioids dan Gabapentin	review	neuropathy antara lain amitriptilin atau nortriptilin, atau gabapentin. Studi bervariasi tidak ada yang menunjukkan temuan yang bermakna. Pasien nyeri neuropathy refakter penggunaan opioid dapat dipertimbangkan
Yasmin U Dongre, Onkar C Swami	Sustained- release Pregabalin with Methylcobalamin in Neuropathic pain: An Indian Real- life Experience	Multisenter prospektif open label observational	Kombinasi pregabalin lepasa lambat dan metilcobalamin secara signifikan menurunkan nyeri neuropathy dengan perkembangan yang signifikan antara simptom positif dan negative yang berkaitan dengan neuropathy

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat kuantitatif eksperimental yang menggunakan rancangan *Randomised Control Trial* (RCT). Penelitian yang dilakukan menggunakan rancangan *posttest only with control group design* dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*, pengukuran variabel dilakukan pada suatu saat dan hanya satu kali (Notoatmodjo, 2010).

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Moewardi Surakarta dalam kurun waktu bulan Juni-Agustus tahun 2017.

C. Subjek Penelitian

1. Populasi target penelitian

Populasi target adalah pasien *Painful Diabetic Neuropathy*

2. Populasi terjangkau penelitian

Populasi terjangkau adalah pasien *Painful Diabetic Neuropathy* yang rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

3. Sampel Penelitian

Pasien PDN yang akan diberikan obat analgetik Gabapentin dan kombinasi Methylcobalamin dengan Gabapentin yang rawat inap di RSUD Dr.

Moewardi Surakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kurun waktu Juni 2017 sampai Agustus 2017. Sampel diambil dengan cara *random sampling*.

D. Teknik Penetapan Subjek Penelitian.

Penetapan subjek menggunakan teknik *purposive sampling* artinya dilakukan pengambilan subjek yang keterwakilannya sudah ditentukan berdasarkan kriteria inklusi.

Kriteria inklusi:

1. Pasien dengan DM tipe 2 yang sesuai dengan gejala dan tanda neuropati diabetik perifer dan sudah ditegakkan dengan menggunakan skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE), *Diabetic Neuropathy Symptoms* (DNS), Michigan skor dan atau *Electro Neuro Myelografi* (ENMG).
2. Usia > 20 tahun
3. VAS \geq 4
4. Kooperatif dan dapat berkomunikasi dengan baik
5. Bersedia mengikuti penelitian

Kriteria eksklusi:

1. Pasien dengan penyakit neurologis yang melibatkan system saraf pusat maupun perifer yang menyebabkan gejala sisa berupa gangguan sensorik, motorik maupun otonom (stroke, tumor, trauma kepala, infeksi, dan sebagainya).
2. Deformitas yang mengakibatkan salah satu ekstremitas diamputasi

3. Pasien dengan riwayat penyakit metabolik lain yang menyebabkan gejala neuropati perifer.
4. Pasien yang menderita neuropati karena *entrapment* (*carpal tunnel syndrome*, *tarsal tunnel syndrome*).
5. Pasien DM tipe 2 yang sedang menggunakan obat-obatan dikarenakan penyakit komorbid yang menyertai, dimana obat-obatan tersebut yang dapat menimbulkan gejala neuropati
6. Pasien dengan riwayat penggunaan alkohol.
7. Sedang hamil dan menyusui.
8. Riwayat sakit ginjal atau saat pemeriksaan didapatkan peningkatan ureum dan kreatinin.
9. Alergi terhadap gabapentin dan methylcobalamin.

E. Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian berhubungan erat dengan populasi, karena hasil penelitian harus relevan dengan populasi atau dapat diaplikasikan seluas mungkin. Untuk penelitian eksperimental, besaran sampel tiap kelompok (grup) perlakuan harus berada pada kisaran 15 sampai 20 sampel (Furlong et al., 2000: 80).

Perhitungan subjek penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus.

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(2-1)(n-1) \geq 15$$

$$(n-1) \geq 15$$

$$n \geq 15+1$$

$$n \geq 16$$

Dimana,

t: jumlah kelompok perlakuan

n: jumlah subjek penelitian perkelompok perlakuan

Dengan demikian, jumlah minimum sampel per kelompok dalam penelitian ini adalah sebesar 16 subjek. Di mana dalam kelompok kontrol terdiri dari 16 subjek dan kelompok perlakuan terdiri dari 16 subjek dengan keseluruhan total subjek sebanyak 32. Untuk menghindari pasien yang *drop out* sehingga masing-masing kelompok terdiri dari 20 subjek dengan keseluruhan total 40 subjek.

F. Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel penelitian terdiri dari:

1. Variabel terikat : Nyeri
2. Variabel bebas :
 - a. Gabapentin
 - b. Mecobalamin + Gabapentin

G. Definisi Operasional Variabel

1. Nyeri

- a. Definisi : adalah keluhan subyektif yang dialami oleh pasien neuropati DM.
- b. Alat ukur : instrumen nyeri VAS

Nyeri ringan : 1-3

Nyeri sedang : 4-6

Nyeri berat : 7-10

Dikatakan PDN jika pasien mengalami nyeri sedang atau nyeri berat menurut pengukuran skala nyeri menggunakan VAS.

Dikatakan mengalami perbaikan nyeri jika,:

1. Nyeri berat menjadi nyeri sedang atau nyeri ringan
2. Nyeri sedang menjadi nyeri ringan

c. Satuan : -

d. Skala : ordinal

2. Gabapentin

a. Definisi : tablet gabapentin 300mg generik

b. Alat ukur : -

c. Satuan : 300mg tablet

Hari pertama dan kedua obat diminum 2x sehari pagi jam 07.00 dan malam jam 19.00, setelah makan

Hari ketiga dan keempat obat diminum 1x sehari pagi jam 07.00 setelah makan

Hari kelima stop.

Skala : nominal

3. Gabapentin + Methylcobalamin

- a. Definisi : tablet gabapentin 300mg generik dan tablet yang berisi methylcobalamin generik dengan nama obat mecobalamin 500mcg.
- b. Alat ukur : -
- c. Satuan : Gabapentin 300mg tablet
- Hari pertama dan kedua obat diminum 2x sehari pagi jam 07.00 dan malam jam 19.00, setelah makan
- Hari ketiga dan keempat obat diminum 1x sehari pagi jam 07.00 setelah makan
- Hari kelima stop.
- Methylcobalamin 500mcg 2x sehari
- Diminum pagi jam 07.00 dan malam jam 19.00, sebelum makan
- Dikonsumsi setiap hari selama 2 bulan
- d. Skala : nominal

H. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah formulir tentang penjelasan tentang penelitian, formulir persetujuan subjek penelitian (*informed consent*), rekam medis pasien, data identitas pasien, dan lembar kuesioner nyeri. Pada penelitian ini, menggunakan instrumen nyeri VAS.

I. Etik Penelitian

Dalam penelitian ini peneliti mendapatkan rekomendasi dari institusi tempat penelitian. Penelitian menggunakan etika sebagai berikut:

1. Menghormati harkat dan martabat manusia (*respect for human dignity*)

Peneliti mempertimbangkan hak-hak subyek untuk mendapatkan informasi yang terbuka berkaitan dengan jalannya penelitian serta memiliki kebebasan menentukan pilihan dan bebas dari paksaan untuk berpartisipasi dalam kegiatan penelitian (*autonomy*). Beberapa tindakan yang terkait dengan prinsip menghormati harkat dan martabat manusia, adalah: peneliti mempersiapkan formulir persetujuan subyek (*informed consent*).

2. Menghormati privasi dan kerahasiaan subyek penelitian (*respect for privacy and confidentiality*).

Pada dasarnya penelitian akan memberikan akibat terbukanya informasi individu termasuk informasi yang bersifat pribadi, sehingga peneliti memperhatikan hak-hak dasar individu tersebut.

3. Keadilan dan inklusivitas (*respect for justice and inclusiveness*)

Penelitian dilakukan secara jujur, hati-hati, profesional, berperikemanusiaan, dan memperhatikan factor-faktor ketepatan, keseksamaan, kecermatan, intimitas, psikologis serta perasaan religious subyek penelitian. Menekankan kebijakan penelitian, membagikan keuntungan dan beban secara merata atau menurut kebutuhan, kemampuan, kontribusi dan pilihan bebas masyarakat. Peneliti mempertimbangkan aspek keadilan gender dan hak subyek untuk

mendapatkan perlakuan yang sama baik sebelum, selama, maupun sesudah berpartisipasi dalam penelitian.

4. Memperhitungkan manfaat dan kerugian yang ditimbulkan (*balancing harms and benefits*)

Peneliti melaksanakan penelitian sesuai dengan prosedur penelitian guna mendapatkan hasil yang bermanfaat semaksimal mungkin bagi subyek penelitian dan dapat digeneralisasikan di tingkat populasi (*beneficence*). Peneliti meminimalisasi dampak yang merugikan bagi subyek (*nonmaleficence*).

J. Prosedur Penelitian

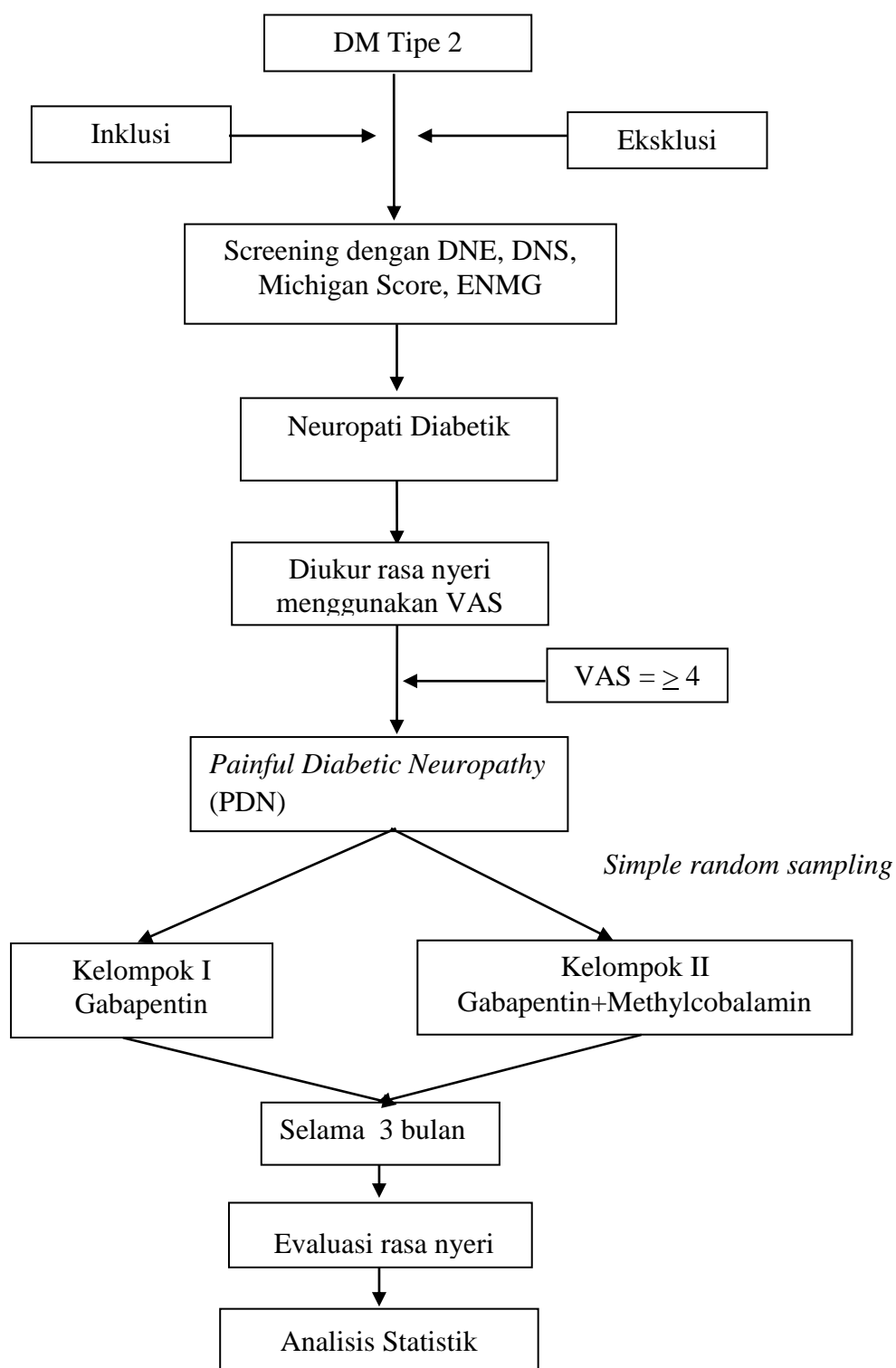
Sampel diperoleh dengan cara:

1. Semua pasien rawat inap di RS dr. Moewardi dengan DM tipe 2 yang masuk dalam kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui ada atau tidaknya neuropati diabetik dengan menggunakan skor DNE, DNS, Michigan skor dan pemeriksaan ENMG.
2. Setelah dilakukan pemeriksaan tersebut, pasien yang memenuhi kriteria neuropati diabetik baik secara klinis maupun pemeriksaan penunjang, diukur tingkat rasa nyerinya menggunakan VAS. Pasien yang masuk kriteria penelitian, jika $VAS \geq 4$
3. Didapatkan sampel pasien dengan *painful diabetic neuropathy*.
4. Kemudian dilakukan *simple random sampling* untuk dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok yang pertama adalah kelompok kontrol yang hanya

diberikan terapi tunggal gabapentin, dan kelompok yang kedua adalah kelompok perlakuan yang diberikan terapi gabapentin dan methylcobalamin.

5. Kemudian pasien diobservasi selama 3 bulan. Setelah 3 bulan dievaluasi rasa nyerinya menggunakan VAS dan kemudian di analisis statisti

K. Alur Prosedur Penelitian



Gambar 17. Alur penelitian

L. Teknik Analisis Data

Data yang terkumpul akan diolah dan dianalisis menggunakan program SPSS versi 17.0. Uji analisa data antara lain uji kenormalan data dengan Kosmogorov Smirnov Test, uji homogenitas data dengan Levene's Test, Uji beda antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol menggunakan Independent Samples t test dengan tingkat kemaknaan 5%. Jika uji tidak normal atau tidak homogen, uji beda menggunakan uji Mann Whitney, bila nilai $p > 0,05$ berarti tidak ada perbedaan bermakna.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Deskripsi Data Penelitian.

Penelitian telah dilakukan di rumah sakit RSUD Dr Moewardi Surakarta. Pengambilan subjek penelitian dilakukan bulan Juni hingga bulan Agustus tahun 2017. Penelitian ini bersifat kuantitatif eksperimental yang menggunakan rancangan *Randomised Control Trial* (RCT). Penelitian yang dilakukan menggunakan rancangan *posttest only with control group design* dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*.

Penetapan subjek menggunakan teknik *purposive sampling* dan diperoleh jumlah sampel penelitian sebesar 40 pasien. Dimana semua subjek telah menandatangani surat persetujuan berpartisipasi dalam kegiatan penelitian yang akan dilakukan. Subyek dibagi menjadi dua kelompok yaitu 20 kelompok Gabapentin dan 20 kelompok Gabapentin+Methylocabalamine.

Dalam tabel 5 terlihat pada kelompok Gabapentin+Methylcobalamine pasien yang berusia berkisar antara 40-60 tahun sebanyak 12 orang (48%) dan > 60 tahun sebanyak 8 orang (40%). Pada kelompok Gabapentin usia antara 40-60 tahun sebanyak 13 orang (52%) sedangkan usia > 60 tahun sebanyak 7 orang (35%). Jenis kelamin pada kelompok Gabapentin+Methylocabalamine terbanyak laki-laki sebesar 13 orang (65,0%) dan perempuan sebanyak 7 orang (35,0%). Kelompok gabapentin terbanyak pada jenis kelamin perempuan sebesar 11 orang (55.0%) sedangkan laki-laki sebanyak 9 orang (45,0%).

Tabel 5. Karakteristik Responden.

Variabel		Kelompok Perlakuan		Total	P-Value
		Gabapentin+ Methylcobalamin	Gabapentin		
Usia	40-60 th	12(48,0%)	13(52,0%)	25(62,5%)	0.107
	>60 th	8(40,0%)	7(35,0%)	15(37,5%)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	13 (65,0%)	9 (45,0%)	22 (55,0%)	0.204
	Perempuan	7 (35,0%)	11(55,0%)	11 (45,0%)	
HbA1C	Normal	9(45,0%)	7(35,0%)	16(40,0%)	0.519
	Tinggi	11(55,0%)	13(65,0%)	24(60,0%)	
BMI	Normal	11(55,0%)	7(35,0%)	18(45,0%)	0.213
	Overweight	9(45,0%)	11(55,0%)	20(50,0%)	
	Obesitas	0(0,0%)	2(10,0%)	2(5,05%)	
Durasi	1-5 tahun	6(30,0%)	9(45,0%)	15(37,5%)	0.425
	5-10 tahun	10(50,0%)	6(30,0%)	16(40,0%)	
	>10 tahun	4(20,0%)	5(25,0%)	9(22,5%)	
Obat yang digunakan	1 Jenis obat	5 (41,7%)	7 (35,0%)	12(30,0%)	0.749
	2 Jenis obat	12 (60,0%)	11(55,0%)	23(57,5%)	
	3 Jenis obat	3 (15,0%)	2(10,0%)	5(12,5%)	

Kelompok Gabapentin+Methylcobalamin pasien dengan HbA1C normal sebanyak 9 orang (45.0%) dan HbA1C tinggi lebih banyak yaitu 11 orang (55.0%). Pada kelompok Gabapentin HbA1C normal sebanyak 7 orang (35.0%) dan HbA1C tinggi sebanyak 13 orang (65.0%). Durasi adalah lamanya penderita DM yang paling banyak pada kelompok Gabapentin+Methylcobalamin antara 5-10 tahun sebanyak 10 orang (50,0%), durasi 1-5 tahun sebesar 6 orang (30.0%) dan > 10 tahun sebanyak 4 orang (20.0%). Pada kelompok Gabapentin yang terbanyak antara 1-5 tahun yaitu 9 orang (45%), durasi 5-10 tahun sebanyak 6 orang (30%) dan durasi > 10 tahun sebanyak 5 orang (25%). Pasien DM yang terbanyak sebelum perlakuan menggunakan 2 jenis obat pada kedua kelompok perlakuan, pada kelompok Gabapentin+Methylcobalamin sebanyak 12 orang (60%) dan Gabapentin 11 orang (55%). Sebesar 5 orang (41,7%) dengan

pemakaian 1 jenis obat dan 3 orang (15%) menggunakan 3 jenis obat untuk kelompok Gabapentin dan Methylocabalamine adapun pada kelompok Gabapentin dengan menggunakan 1 jenis obat sebanyak 7 orang (35%) dan menggunakan 3 jenis obat sebanyak 2 orang (10%). Pasien DM pada kelompok Gabapentin+Methylocabalamine dengan BMI normal terbanyak 11 orang (55%), Overweight sebanyak 9 orang (45%) dan tidak ada yang obesitas. Untuk kelompok Gabapentin dengan BMI normal sebanyak 7 orang (35%), overweight sebanyak 11 orang (55%) dan obesitas sebanyak 2 orang (10%). Dilihat dari tabel 5 semua variabel karakteristik mempunyai p-value > 0.05 yang berarti penyebaran data penelitian homogen.

Tabel 6. Data Laboratorium Penelitian.

Variabel		Kelompok Perlakuan		Total	P-Value
		Gabapentin+ Methylcobalamine	Gabapentin		
Kolesterol	< 200	14(70,0%)	9(45,0%)	23(57,5%)	0.110
	≥ 200	6(30,0%)	11(55,0%)	17(42,5%)	
LDL	< 100	1 (5,0%)	5 (25,0%)	6 (15,0%)	0.077
	≥ 100	19 (95,0%)	15(75,0%)	34 (85,0%)	
HDL	< 40	8(40,0%)	11(55,0%)	19(47,5%)	0.342
	≥ 40	12(60,0%)	9(45,0%)	21(52,5%)	
TG	< 150	8(40,0%)	10(50,0%)	18(45,0%)	0.525
	≥ 150	12(60,0%)	12(54,0%)	22(55,0%)	
Asam urat	< 4	3(15,0%)	1(5,0%)	4(10,0%)	0.292
	≥ 4	17(85,0%)	19(95,0%)	36(90,0%)	

Pada data laboratorium yang tercantum pada tabel 6 pasien dengan kolesterol <200 kelompok Gabapentin+Methylocabalamine diperoleh sebanyak 14 orang (70%) ≥200 sebanyak 6 orang (30%) dan kelompok Gabapentin pasien

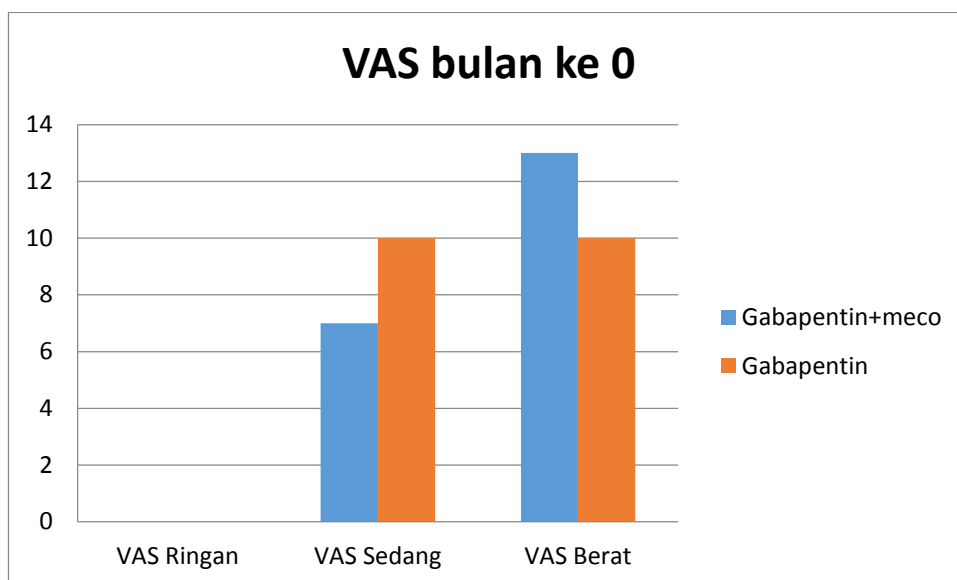
dengan kolesterol <200 sebanyak 9 orang (45%) dan ≥ 200 sebanyak 11 orang (55%). Pada LDL <100 kelompok Gabapentin+Methylocabalamine sebanyak 1 orang (5%) dan ≥ 100 sebanyak 19 orang (95%). Kelompok Gabapentin dengan LDL <100 sebanyak 5 orang (25%) dan LDL ≥ 100 sebanyak 15 orang (75%). Pasien dengan HDL <40 kelompok Gabapentin+Methylocabalamine sebanyak 8 orang (40%) dan HDL ≥ 40 tahun sebanyak 12 orang (60%). Kelompok Gabapentin dengan HDL <40 sebanyak 11 orang (55%) dan HDL ≥ 40 sebanyak 9 orang (45%).

Pada data TG <150 kelompok Gabapentin+Methylocabalamine sebanyak 8 orang (40%) dan ≥ 150 lebih tinggi sebanyak 12 orang (60%). Kelompok Gabapentin pasien TG <150 dan ≥ 150 berjumlah sama yaitu masing-masing 10 orang (50%). Asam urat <4 pada kelompok Gabapentin+Methylocabalamine sebanyak 3 orang (15%) lebih kecil dibanding asam urat ≥ 4 yaitu sebesar 17 orang (85%). Asam urat <4 pada kelompok Gabapentin+Methylocabalamine sebanyak 1 orang (5%) lebih kecil dibanding asam urat ≥ 4 yaitu sebesar 19 orang (95%). Nilai P-value dari data variabel laboratorium lebih besar dari 0.05 yang berarti data homogen.

B. Analisis Hasil Penelitian.

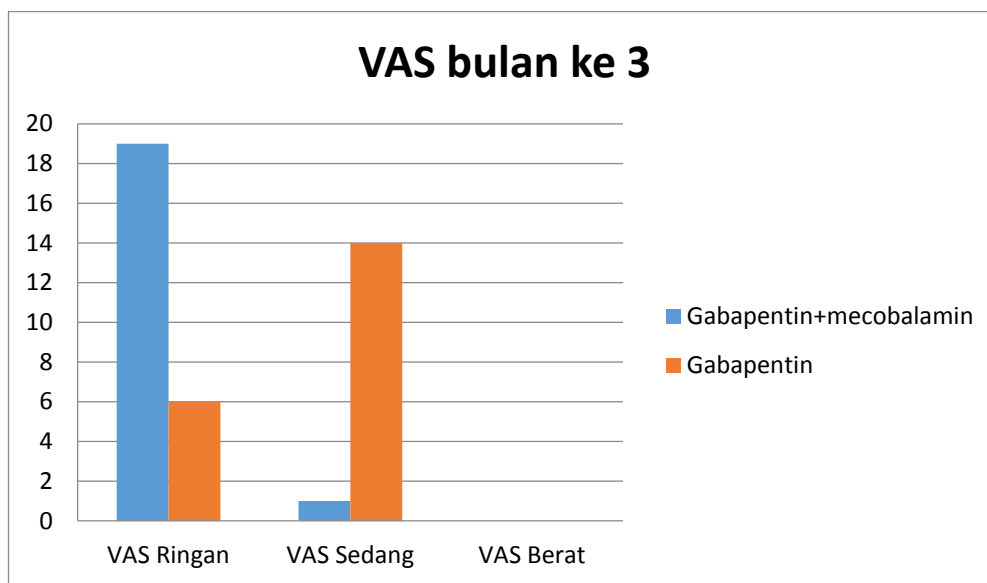
Penelitian yang dilakukan di bangsal rawat inap Bagian Saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Juni-Agustus 2017, didapatkan 40 subyek penelitian yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Terbagi menjadi 2 kelompok, 20 pasien diberikan Gabapentin+Methylcobalamine, 20 pasien lagi diberikan Gabapentin saja. Pengukuran intensitas nyeri saat sebelum diberikan perlakuan,

pada kelompok Gabapentin+Methylcobalamin didapatkan 7 pasien dengan VAS sedang dan 13 pasien dengan VAS berat. Sedangkan pada kelompok Gabapentin, didapatkan 10 pasien dengan VAS sedang dan 10 pasien dengan VAS berat.



Gambar 18. Distribusi VAS sebelum perlakuan pada masing-masing kelompok

Pengukuran VAS untuk evaluasi setelah diberikan perlakuan pada bulan ketiga, pada kelompok Gabapentin+Methylcobalamin didapatkan 19 pasien dengan VAS ringan dan hanya 1 pasien dengan VAS sedang. Pada kelompok yang diberikan terapi gabapentin saja, didapatkan 6 pasien dengan VAS ringan dan 14 pasien dengan VAS sedang.



Gambar 19. Distribusi VAS setelah perlakuan pada masing-masing kelompok

Penelitian ini juga mengevaluasi intensitas nyeri pasien setiap bulannya. Pada saat sebelum diberikan perlakuan pada kelompok gabapentin dan methylcobalamin didapatkan rata-rata VAS 7,10 dan pada kelompok gabapentin 6,55 dengan $p=0,170$. Pada bulan pertama setelah perlakuan, rata-rata VAS pada kelompok gabapentin+methylcobalamin sebesar 3,6 dan pada kelompok Gabapentin sebesar 5,15 dengan $p=0,002$. Pada bulan kedua setelah perlakuan, pada kelompok gabapentin+methylcobalamin didapatkan rata-rata VAS 3,15 dan kelompok gabapentin sebesar 5,15 dengan $p=0,004$. Pada akhir evaluasi bulan ketiga setelah perlakuan, didapatkan rata-rata VAS 2,3 pada kelompok gabapentin+methylcobalamin dan rata-rata 4,05 pada kelompok gabapentin saja dengan $p=0,000$. Jadi didapatkan hasil yang signifikan pada bulan pertama, kedua dan ketiga antara 2 kelompok tersebut.

Tabel 7. Hasil analisi VAS sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Gabapentin+methylcobalamin.

	Mean	\pm SD	P ($p<0,005$)
VAS bulan ke-0	7,10	1,16	
VAS bulan ke-3	2,30	0,80	0,001

Tabel 8. Hasil analisi VAS sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Gabapentin.

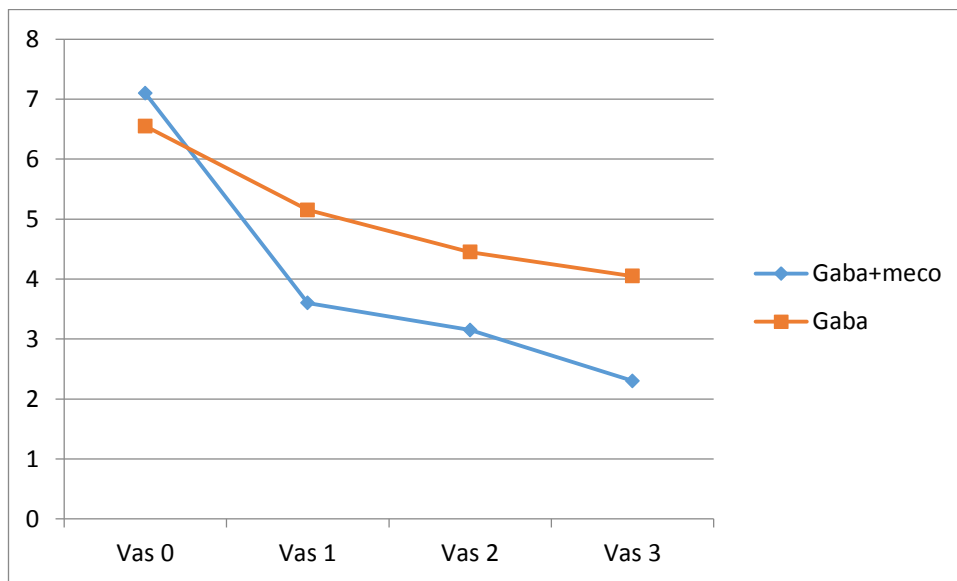
	Mean	\pm SD	P ($p<0,005$)
VAS bulan ke-0	6,50	1,23	
VAS bulan ke-3	4,05	1,09	0,000

Pada tabel 7 didapatkan hasil yaitu penurunan VAS yang signifikan $p=0,001$ pada kelompok yang diberikan terapi gabapentin dan methylcobalamin. Begitu juga pada tabel 8 didapatkan hasil yang signifikan juga pada kelompok yang diberikan terapi gabapentin saja, dengan $p=0,000$. Sehingga pada kedua kelompok yang mendapat terapi kombinasi gabapentin+methylcobalamin dan kelompok yang hanya mendapatkan terapi gabapentin saja sama-sama menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien *Painfull Diabetic Neuropathy*.

Tabel 9. Perbandingan VAS kedua kelompok.

	Kelompok		P (p<0,005)
	Gabapentin+Mecobalamin (Mean±SD)	Gabapentin (Mean±SD)	
VAS bulan ke-0	7,10	6,55	0,170
VAS bulan ke-1	3,60	5,15	0,002
VAS bulan ke-2	3,15	4,45	0,004
VAS bulan ke-3	2,30	4,05	0,000

Dilihat dari hasil VAS setiap bulannya antara kedua kelompok, didapatkan penurunan derajat nyeri yang signifikan pada bulan pertama, kedua dan ketiga. Sesuai dengan kurva penurunan rasa nyeri dari bulan sebelum dilakukan perlakuan, bulan pertama setelah perlakuan, bulan kedua setelah perlakuan dan bulan ketiga setelah perlakuan didapatkan penurunan rasa nyeri dari bulan ke bulan pada kedua kelompok. Jika dibandingkan antara kedua kelompok tersebut didapatkan penurunan yang lebih tajam pada kelompok yang diberikan kombinasi gabapentin dan methylcobalamin dibandingkan dengan kelompok yang diberikan terapi gabapentin saja.



Gambar 20. Kurva evaluasi perubahan intensitas nyeri pada kedua kelompok.

Tabel 10. Perbandingan Δ penurunan VAS pada kedua kelompok

Kelompok			P ($p < 0,005$)
	Gabapentin+Mecobalamin (Mean \pm SD)	Gabapentin (Mean \pm SD)	
Δ VAS bulan ke 0-1	3,5	1,4	0,000
Δ VAS bulan ke 0-2	3,9	2,1	0,000
Δ VAS bulan ke 0-3	4,8	2,5	0,000

Pada tabel 10 dapat dilihat bahwa antara 2 kelompok, yaitu pada kelompok pasien yang diberikan perlakuan gabapentin+methylcobalamin didapatkan delta nilai VAS antara bulan sebelum diberikan perlakuan dengan nilai VAS pada bulan pertama setelah diberikan perlakuan adalah 3,5 sedangkan pada kelompok yang hanya diberikan gabapentin saja mempunyai nilai delta VAS 1,4 mempunyai nilai yang signifikan dengan $p=0,000$. Setelah bulan kedua didapatkan delta VAS pada kelompok yang diberikan terapi gabapentin+methylcobalamin 3,9, sedangkan pada kelompok yang diberikan terapi gabapentin saja 2,1 dengan $p=0,000$. Setelah bulan ketiga pada kelompok yang diberikan terapi gabapentin saja nilai delta VAS nya adalah 2,5 sedangkan pada kelompok yang diberikan terapi kombinasi gabapentin+methylcobalamin mempunyai nilai rata-rata delta VAS sebesar 4,8 dengan $p=0,000$.

BAB V

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik pasien yaitu usia, jenis kelamin, BMI, HbA1c, lamanya menderita DM, berapa macam obat yang digunakan, kadar kolesterol total, kadar HDL, kadar LDL, kadar TG dan juga kadar asam urat, pada penelitian ini homogen, sehingga tidak mempengaruhi hasil akhir penelitian. Nyeri neuropati diabetik (NND) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi dan paling menjengkelkan akibat DM. Insiden komplikasi meningkat seiring dengan lamanya penyakit, usia, tingginya hiperglikemia, kontrol gula darah yang buruk, gangguan metabolik seperti hipertrigliseridemia, obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan kemungkinan kadar insulin yang rendah (Dyck, 2009; Tesfaye *et al.*, 2010; Suryamiharja, 2011, Callaghan *et al.* 2012).

Prevalensi neuropati secara umum terjadi lebih dari 2% populasi umum dan 15% pada penduduk usia diatas 40 tahun. Penyebab terbanyak dari neuropati adalah diabetes melitus. Neuropati diabetik paling sering terjadi pada DM tipe II. Sekitar 10% pasien mengeluhkan gejala neuropati saat awal ditegakkannya penyakit DM (Veves *et al.*, 1999; Galer *et al.*, 2000; Spruce *et al.*, 2002; Ezekiel *et al.*, 2005; Cambell *et al.*, 2006; Suryamiharja *et al.*, 2011; Callaghan *et al.* 2012).

Prevalensi nyeri neuropati diabetik (NND) pada DM tipe 2 bervariasi dari 11% di Rochester, Minnesota, USA sampai 53,7% di Timur Tengah (Veves *et al.*, 1999; Galer *et al.*, 2000; Spruce *et al.*, 2002; Boulton *et al.* 2005; Callaghan *et al.* 2012; Aslam *et al.* 2014). Terjadinya NND juga menunjukkan perburukan dari neuropati diabetik (Mixcoatl *et al.* 2013). meskipun secara literatur faktor usia, lamanya menderita DM, kadar HbA1c, berpengaruh terhadap tingkat rasa nyeri pada penderita neuropati DM, pada penelitian ini secara statistik, faktor usia, lamanya menderita DM, dan kadar HbA1c tidak mempunyai pengaruh terhadap kedua kelompok perlakuan. Begitu juga kadar kolesterol total, kadar HDL, kadar LDL dan kadar trigliserid, pada penelitian ini secara statistik tidak mempengaruhi kualitas nyeri pada kedua kelompok.

Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli tentang patofisiologi terjadinya kerusakan disfungsi saraf perifer akibat DM, namun semuanya sampai sekarang belum diketahui dengan pasti. Beberapa penelitian terbaru menjelaskan mekanisme terjadinya disfungsi atau kematian saraf perifer akibat DM secara mendalam, di antaranya: teori vaskular, metabolik, *advanced glycation end products* (AGEs), penurunan konsentrasi *nerve growth factor* (NGF), teori laminin, dan teori autoimun (Llewelyn, 2003; Duby *et al.* 2004; Callaghan *et al.* 2012).

Mekanisme penting lainnya adalah ketidakmampuan tubuh menyediakan faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel saraf tepi. Salah satu faktor neurotropik yang penting untuk menyokong kehidupan sel saraf tepi adalah insulin. Insulin berperan sebagai *nerve growth*

factor pada sel saraf sensoris dan dapat melindungi mitokondria selama hiperglikemi (Calcutte *et al.*, 2007; Francis *et al.*, 2009; Aslam *et al.*, 2014).

Hiperglikemi akan menyebabkan Glikasi protein non enzimatis ekstraseluler meningkat sehingga terjadi pembentukan formasi AGEs. Glikosilasi non enzimatis ini merupakan hasil interaksi glukosa dengan kelompok amino pada protein. Proses ini pada awalnya membentuk produk glikosilasi awal yang reversibel dan selanjutnya membentuk AGEs yang irreversibel. Konsentrasi AGEs meningkat pada penderita DM. Pada endotel mikrovaskular, AGEs menghambat produksi prostasiklin dan menginduksi PAT-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-I*) dan akibatnya terjadi agregasi trombosit dan stabilisasi fibrin, memudahkan trombosis. Mikrotrombus yang dirangsang oleh AGEs berakibat hipoksia lokal dan meningkatkan angiogenesis dan akhirnya mikroangiopati.

Peningkatan glukosa intraseluler pada jaringan saraf dan vaskular juga mengaktifkan aldose reduktase. Aldose reduktase secara normal mempunyai fungsi mengurangi aldehid beracun di dalam sel ke dalam alkohol non aktif, tetapi ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi terlalu tinggi, aldose reduktase juga mengurangi glukosa ke dalam jalur sorbitol, kemudian dioksidasi menjadi fruktosa. Dalam proses mengurangi glukosa intraseluler tinggi ke sorbitol, aldose reduktase mengonsumsi kofaktor NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphat hydrolase*). NADPH adalah ko-faktor yang penting untuk memperbaharui *intracellular critical anti oxidant*, dan pengurangan *glutathione*. Dengan mengurangi *glutathione*, jalur polyol meningkatkan kepekaan stres oksidatif

intraseluler. Stres oksidatif berperan utama di dalam patogenesis terjadinya kerusakan saraf pada penderita DM.

Peningkatan HbA1c, lamanya menderita DM, dan penggunaan obat anti diabetes pada seluruh sampel pada penelitian ini juga dilihat dan dicatat kemudian dianalisis secara statistik yang menunjukkan hasil bahwa faktor-faktor tersebut meskipun secara teori mempengaruhi berat ringannya keluhan nyeri pada pasien dengan neuropati diabetik, tetapi pada penelitian ini secara statistik tidak berpengaruh terhadap kedua kelompok.

Pasien dengan PDN setelah dilakukan pengukuran VAS sebelum diberikan perlakuan didapatkan distribusi nilai VAS pada kedua kelompok. Sesuai dengan gambar 4.1 dan 4.2, bahwa distribusi antara pasien yang mengalami nyeri sedang dan nyeri berat saat sebelum dilakukan perlakuan pada kelompok gabapentin saja memiliki jumlah yang sama, sedangkan pada kelompok gabapentin dan methylcobalamin lebih didominasi oleh pasien dengan nyeri berat.

Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang ditimbulkan akibat kerusakan neural pada saraf perifer maupun pada sistem saraf pusat yang meliputi jalur saraf aferen sentral dan perifer dan biasanya digambarkan dengan rasa terbakar dan menusuk. Penanganan nyeri pada pasien dengan neuropati diabetik bisa menggunakan terapi non farmakologis dan terapi farmakologis. Terapi farmakologis bisa menggunakan NSAID, opioid, anti epileptik, dan anti depressan. Pada pasien dengan *Painful Diabetic Neuropathy* sering tidak respon terhadap terapi NSAID, karena pada pasien PDN nyeri berlangsung kronik dan dengan rasa nyeri dengan tingkat sedang berat. Untuk itu pada pasien PDN sering

diberikan terapi kombinasi. Salah satu terapi anti nyeri adalah menggunakan anti epileptik, salah satunya adalah pregabalin dan gabapentin. Pregabalin dan gabapentin adalah obat anti epilepsi yang bekerja pada kalsium canal bloker. Pengembangan terbesar dalam penelitian tentang canal kalsium adalah dalam pengembangan obat baru yang menargetkan subunit bantu VGCCs atau $\alpha 2\delta$ auxiliary subunits. Cidera saraf perifer menginduksi secara signifikan protein $\alpha 2\delta$ di dorsal horn, menekan relevansi dengan nyeri saraf yang disebabkan cedera saraf, dengan memanfaatkan penggunaan secara klinis $\alpha 2\delta$ dalam nyeri neuropatik.

Gabapentin dan pregabalin mengikat $\alpha 2\delta$ subunit, sebagian mengurangi aktivitas VGCCs dan mengurangi hiperaktivitas neuron dorsal horn serta hiperalgesia dan allodynia yang ditimbulkan oleh cedera saraf (Taylor, 2004). Kedua obat telah disetujui untuk mengobati beberapa nyeri neuropatik dan yang terpenting kedua obat ini tidak menunjukkan toleransi dengan penggunaan jangka panjang (Taylor, 2004). Bahkan, penambahan gabapentin dapat meningkatkan efektivitas analgesik morfin dalam pengobatan cedera saraf (Matthews dan Dickenson, 2002).

Pada tabel 4.3, 4.4. bisa dilihat bahwa pada kelompok yg mendapatkan terapi gabapentin saja menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan rasa nyeri pada pasien *Painful Diabetic Neuropathy*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Man-chun Wong, pain management nurse, Joanne W Y Chung, professor, Thomas K S Wong, chair professor, bahwa antikonvulsan efektif untuk mengobati pasien dengan neuropati diabetik. Gabapentin memang sudah digunakan sebagai pengobatan nyeri neuropatik pertama sekali dimulai

tahun 1990. Pada awalnya direncanakan sebagai suatu spasmolitik dan akhirnya terbukti lebih efektif sebagai obat *antiseizure*, kemudian gabapentin juga telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan saraf yang secara terus menerus menimbulkan rasa nyeri dan pada akhirnya menyebabkan hyperalgesia dan alodinia. Penggunaan secara umum sampai sekarang digunakan sebagai pengobatan kejang dan nyeri neuropatik. Penggunaan gabapentin dalam mengatasi nyeri sudah hampir 18 tahun, terutama dipalcai dalam mengobati nyeri kronik seperti nyeri neuropatik yang sangat sulit untuk diatasi. Gabapentin telah disetujui untuk diberikan sebagai tatalaksana nyeri neuropatik pada orang dewasa (usia > 18 tahun). Walaupun banyak modalitas untuk mengatasinya seperti trisiklik antidepresan, opioid tapi semuanya memberikan efek samping yang tidak baik. Gabapentin memberikan suatu pendekatan baru dalam mengatasi nyeri ini dengan efek samping yang dinilai minimal

Pada kelompok yang diberikan kombinasi Gabapentin dan Methylcobalamin juga didapatkan hasil yang signifikan dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien *Painful Diabetic Neuropathy*. Sesuai dengan penelitian yang sebelumnya pernah dilakukan oleh Yasmin U Dogre dan Onkar C Swami dengan penelitian prospektif observasional multicenter. Pada penelitian tersebut mendapatkan hasil yang signifikan pada pasien neuropati diabetik yang diterapi dengan kombinasi pregabalin dan methylcobalamin.

Dilihat dari hasil pada tabel 4.5 dan gambar 4.3 bisa dilihat bahwa diantara dua kelompok yaitu kelompok yang diberikan kombinasi

gabapentin+methylcobalamin lebih bagus dalam hal menurunkan rasa nyeri pada pasien *Painful Diabetic Neuropathy* dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat terapi gabapentin saja.

Hal ini disebabkan karena pemberian methylcobalamin oral pada pasien PDN bisa memperbaiki sel saraf yang sudah mengalami demyelinisasi dengan cara meningkatkan jumlah methionin sehingga merangsang pembentukan lechitin sebagai salah satu bahan pembentuk sel scwan atau myelinisasi. Menurut Venu.M (2013) Methylcobalamin adalah metabolit aktif dari cobalamin. Dengan demikian pemberian methylcobalamin bisa memberikan keuntungan, karena tidak memerlukan proses konversi didalam tubuh untuk merubah cyanocobalamin menjadi methylcobalamin dan juga tubuh menjadi lebih cepat dalam mempersiapkan methylcobalamin dalam jumlah yang cukup untuk keperluan tubuh.

Methylcobalamin juga merupakan co-faktor untuk sintesis metionin. Metilasi homosistein menjadi metionin membutuhkan methylcobalamin dan lima metil tetrahydrofolate. Dengan demikian pemberian methylcobalamin bisa berperan menurunkan homocystein yang merupakan molekul uremia sehingga bisa menurunkan terbentuknya ROS dan resiko komplikasi terhadap integritas dari neuron. Peningkatan jumlah methionin sendiri juga akan merangsang pembentukan lechitin sebagai salah satu bahan pembentuk sel scwan atau myelinisasi (Venu.M, 2013). Disamping itu methylcobalamin juga berperan sebagai co-faktor untuk enzim methylmalonyl-CoA mutase di mitochondria.

Isomerisasi metilmalonil-CoA ke suksinil-CoA penting untuk sintesis lipid saraf untuk membentuk myelin.

Pada penelitian ini, terapi gabapentin efektif dalam menurunkan rasa nyeri pada pasien *Painful Diabetic Neuropathy*. dengan penambahan methylcobalamin akan memberikan efek mutualisme yang lebih bagus dalam menurunkan rasa nyeri pada pasien dengan *Painful Diabetic Neuropathy*.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah cakupan sampel yang kurang luas. Diharapkan bisa jadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya dengan cakupan sampel yang lebih luas. Untuk pengukuran skala nyeri pada penelitian ini masih menggunakan VAS yang hasilnya masih subyektif sehingga bisa menimbulkan bias. Untuk acuan penelitian yang akan datang bisa menggunakan penilaian rasa nyeri menggunakan pemeriksaan yang bersifat lebih obyektif.

BAB VI PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Ada pengaruh pemberian gabapentin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN
2. Ada pengaruh pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN
3. Ada perbedaan antara pemberian kombinasi gabapentin oral dan methylcobalamin oral dengan gabapentin tunggal terhadap perbaikan skala nyeri pada pasien PDN

B. Saran

1. Bagi Tenaga Medis

Bisa menjadi bahan pertimbangan dalam menentukan penanganan yang tepat dan lebih baik bagi pasien PDN.
2. Untuk Penelitian Selanjutnya

Penelitian lebih lanjut hendaknya terus dilakukan dengan memperbanyak ukuran dan cakupan sampel serta yang lebih penting dengan meningkatkan kualitas pengukuran khususnya terhadap intensitas nyeri dan terapi yang lebih efektif bagi pasien PDN.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (ADA). 2012. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35(1): S5-S10
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. 2014. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr DiabRep*.Vol 14:528
- Baido, RD. 2011. Neuropati perifer pada penderita diabetes mellitus.Bag. Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNHAS
- Boulton, A.J.M. 2005.Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clinical Diabetes*, 23(1): 9-15
- Carissa Paz C. Dioquino1, Usefulness of Monofilament Testing for Detecting Peripheral Neuropathy I. *Philippine General Hospital*
- Clarke R, Daly L, Robinson K. 1991. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med* 324: 1149-55.
- Cheung, N.W., Conn, J.J., d'Emden, M.C., Gunton, J.E., Jenkins, A.J., Ross, G.P., dkk. 2009. Australian Diabetes Society Position Statement: Individualization of HbA1c Targets for Adults with Diabetes Melitus. Australian Diabetes Society
- Diabetes care. 2004. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *ADA*;27(suppl 1) : s5-s10
- Feldman, E.L., Vincent, A. 2004. The Prevalence, Impact, and Multifactorial pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Advanced Studies in Medicine*, 4(8A): S 642-649
- Furlong et al., 2000.Research Methods and Statistics:An Intergrated Approach. New York:Thomson Wadsworth.
- Gabriella Deli, Bosnyak a Gabriella Pusch, Samuel Komoly, Gergely Feher. 2013. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. Vol 98:267–280
- Hoogwerf, B.J. 2005. Complications of Diabetes Mellitus. *Int.J.Diab.Countries*, 25: 5-24

- Huizinga M dan A. Peltier. 2007. Painful diabetic neuropathy: a management-centered review. *Clinical Diabetes*. Vol. 25, no. 1 pp. 6–15
- IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, 5th edition, 2012.
- IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, 6th edition, 2013.
- Jacek Kasznicki. 2014. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci* 10, 2: 345–354
- Kaur, J. 2013. An Overview of Diabetic Neuropathy. *Annual Review & Research in Biology*, 3(4): 994-1012
- Kolegium Neurologi Indonesia. 2009. Gangguan Saraf Tepi, Gangguan Saraf Otonom, Gangguan Paut Saraf Otot. Perhimpunan dokter spesialis saraf Indonesia (PERDOSSI)
- Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. 1996. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC* 27: 517-27.
- Meijer JW, et al., 2003. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination score. *Diabetes care*. 26(3): 697-701
- Meliala L. Penatalaksanaan Nyeri Neuropati Diabetika. Dalam: Meliala L, Rusdi I, Gofir A. Pinzon R, editor. *Toward Mechanism – Based Pain Treatment The Recent Trend and Current Evidences*. Yogyakarta : 2004; 121-8
- Noto Atmojo 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka.
- Rodica Pop-Busui, Andrew J, Eva L, Vera Bril, Roy Freeman, Rayaz A, Jay M & Dan Ziegler. 2017. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Vol 40 : 136–154
- Sastroasmoro, S. dan Ismail, S., 2006. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto2
- Sjahrir II. *Diabetic Neuropathy: The Pathoneurobiology dan Treatment Update*. Medan: USU Press; 2006
- Soebagja. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PB Perkeni. Jakarta
- Soegondo, Sidartawan dkk. 2009. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

- Sopiyudin D. 2009. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Salemba Medika, Jakarta. Hal: 34-42
- Spallone V, Greco C. Painful and Painless Diabetic Neuropathy: one disease or two?. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 533-49
- Steel RD, Torrie JH. 1997. Principles and procedure of statistic: biometrical approach. Mcgraw Hill . New York. pp 542-3.
- Sudigdo SA dan Ismael S. 2002. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 2nd ed. Sagung Seto, Jakarta. Hal: 144-65
- Tavakoli M, Fadavi II, Malik R.A. Advances in the Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *European Endocrinology* 2008; 48-51
- Tesfaye, S. 2004. Epidemiology and Etiology of Diabetic Peripheral Neuropathies. *Advanced Studies in Medicine*, 4(10G): 1014-1021
- Tesfaye S, Boulton M, Peter D, Roy F. 2014. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 33:2285–2293
- Veves Am Backonja M, Malik RA. Painful Diabetic Neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *American Academy of Pain Medicine* 2008; 9(6): 660-74
- Vivian F, Susan C, Guba, Louis.M, Fink. 1999. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: Implication for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Reviews* 20: 738-759
- Yagihashi, S., Mizukami, H., Sugimoto, K. 2011. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go?. *Journal of Diabetes Investigation*; 2(1): 1-1

LAMPIRAN

Lampiran 1.

Informed Consent Persetujuan Mengikuti Penelitian

JUDUL PENELITIAN :

“PERBEDAAN EFEKTIVITAS GABAPENTIN DENGAN GABAPENTIN DAN METHYLCOBALAMIN TERHADAP PERBAIKAN RASA NYERI PADA PASIEN *PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY* DI RSUD Dr. MOEWARDI”

Persetujuan Setelah Penjelasan

(INFORMED CONSENT)

Bapak/Ibu/Sdr. Yth.,

Anda terpilih sebagai responden penelitian Perbedaan Efektivitas Gabapentin dengan Gabapentin dan Methylcobalamin Terhadap Perbaikan Rasa Nyeri Pada Pasien *Painful Diabetic Neuropathy*. Apabila Bapak/Ibu/Saudara setuju sebagai peserta penelitian ini, maka tindakan yang akan Bapak/Ibu/Saudara alami :

- Dilakukan anamnesis, pemeriksaan dan wawancara

Penelitian ini akan membutuhkan waktu tidak kurang dari 10 menit. Keuntungan Bapak/Ibu/saudara ikut dalam penelitian ini adalah dapat mengetahui efektivitas obat antara gabapentin dengan gabapentin dan methylcobalamin dalam mengatasi rasa nyeri akibat neuropati diabetik.

Setiap data (anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium) dijamin kerahasiaannya. Sebagai responden keikutsertaan ini bersifat sukarela, setiap waktu Bapak/Ibu/saudara dapat mengundurkan diri dari penelitian ini.

Bapak/Ibu/saudara dapat menghubungi kami sebagai peneliti :

Nama : dr. Dwi Dewi Kusumo

Alamat : Perum. Permata Buana Residence Blok I 11 Colomadu
Karanganyar

Unit : Bagian Neurologi RSUD dr. Moewardi Surakarta

HP : 081330118962

Terima kasih atas kerjasama Bapak/Ibu/saudara.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan:

Nama :

Alamat :


SETUJU / TIDAK SETUJU untuk ikut sebagai responden penelitian.

Surakarta,2017

Peserta penelitian

()

Lampiran 2.**Informed consent** Rumah Sakit Dr. Moewardi

 PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI Jl. Kol. Soetarto 132 Surakarta 57126. Telp. 634634, Fax. 637412	
PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN/INFORMED CONCENT	
LABEL PASIEN Nama Pasien : _____ Tgl. Lahir/Jenis Kel. : _____ No. RM : _____ Alamat : _____ (Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)	Ruang : _____ Tanggal : _____ Jam : _____
Yang bertanda tangan dibawah ini, saya (Diisi data pasien) : Nama : Tanggal lahir/ Jenis kelamin : / <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P No rekam medis : Alamat : Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien. Saya yang bertanda tangan di bawah ini: Nama : Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : / <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P Alamat : Hubungan dengan pasien : <input type="checkbox"/> Istri <input type="checkbox"/> Suami <input type="checkbox"/> Anak <input type="checkbox"/> Ayah <input type="checkbox"/> Ibu <input type="checkbox"/> Lain-lain Setelah memperoleh informasi baik secara lisan dan tulisan mengenai penelitian/penapisan dan informasi tersebut telah saya pahami dengan baik tentang manfaat tindakan yang akan dilakukan, keuntungan dan kemungkinan ketidaknyamanan dari penelitian yang dilakukan oleh : Nama : Institusi : Judul : Dalam rangka : <input type="checkbox"/> KTI <input type="checkbox"/> Skripsi <input type="checkbox"/> Tesis <input type="checkbox"/> Disertas <input type="checkbox"/> lainnya Dengan ini saya menyatakan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian/penapisan. Dan apabila di kemudian hari saya merasa terganggu akibat dari proses penelitian, saya diperkenankan untuk mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, dan saya mendapatkan jaminan dari peneliti maupun pihak lain yang terkait dengan penelitian bahwa pengunduran dari saya tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan terhadap saya, Demikian surat pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa paksaan dari pihak manapun serta untuk dipergunakan sebagaimana mestinya. <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> Peneliti (.....) Tanda Tangan dan Nama Terang </div> <div> Surakarta,jam..... Yang menyatakan (.....) Tanda Tangan dan Nama Terang </div> </div>	

Kode RM : 2014 09 1 78 01

☐ Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia
 (Diisi dengan lengkap dan jelas)

Lampiran 3. Analisis Data

Crosstabs Usia * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
Usia	40-60 th	Count	12	13	25
		% within Usia	48.0%	52.0%	100.0%
		% within Kelompok	60.0%	65.0%	62.5%
		% of Total	30.0%	32.5%	62.5%
	> 60 th	Count	8	7	15
		% within Usia	53.3%	46.7%	100.0%
		% within Kelompok	40.0%	35.0%	37.5%
		% of Total	20.0%	17.5%	37.5%
Total	Count	20	20	40	
	% within Usia	50.0%	50.0%	100.0%	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.107 ^a	1	.744	1.000	.500
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.107	1	.744		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.104	1	.747		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Usia (40-60 th / > 60 th)	.808	.224	2.912

For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	.900	.482	1.681
For cohort Kelompok = Gabapentin	1.114	.576	2.154
N of Valid Cases	40		

Jenis Kelamin * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hylcobalamin	Gabapentin	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	13	9	22
		% within Jenis Kelamin	59.1%	40.9%	100.0%
		% within Kelompok	65.0%	45.0%	55.0%
		% of Total	32.5%	22.5%	55.0%
	Perempuan	Count	7	11	18
		% within Jenis Kelamin	38.9%	61.1%	100.0%
		% within Kelompok	35.0%	55.0%	45.0%
		% of Total	17.5%	27.5%	45.0%
Total	Count		20	20	40
	% within Jenis Kelamin		50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1.616 ^a	1	.204	.341	.170
Continuity Correction ^b	.909	1	.340		
Likelihood Ratio	1.628	1	.202		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1.576	1	.209		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper

Odds Ratio for Jenis Kelamin (Laki-laki / Perempuan)	2.270	.636	8.106
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	1.519	.773	2.986
For cohort Kelompok = Gabapentin	.669	.359	1.248
N of Valid Cases	40		

HbA1C * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hylcobalamin	Gabapentin	
HbA1C	PN HbA1C normal	Count	9	7	16
		% within HbA1C	56.3%	43.8%	100.0%
		% within Kelompok	45.0%	35.0%	40.0%
		% of Total	22.5%	17.5%	40.0%
	PN HbA1C tinggi	Count	11	13	24
		% within HbA1C	45.8%	54.2%	100.0%
		% within Kelompok	55.0%	65.0%	60.0%
		% of Total	27.5%	32.5%	60.0%
Total	Count		20	20	40
	% within HbA1C		50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.417 ^a	1	.519	.748	.374
Continuity Correction ^b	.104	1	.747		
Likelihood Ratio	.418	1	.518		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.406	1	.524		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval
--	-------	-------------------------

		Lower	Upper
Odds Ratio for HbA1C (PN HbA1C normal / PN HbA1C tinggi)	1.519	.425	5.426
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	1.227	.665	2.266
For cohort Kelompok = Gabapentin	.808	.415	1.573
N of Valid Cases	40		

BMI * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
BMI	Normal	Count	11	7	18
		% within BMI	61.1%	38.9%	100.0%
		% within Kelompok	55.0%	35.0%	45.0%
		% of Total	27.5%	17.5%	45.0%
	Overweight	Count	9	11	20
		% within BMI	45.0%	55.0%	100.0%
		% within Kelompok	45.0%	55.0%	50.0%
		% of Total	22.5%	27.5%	50.0%
	Obesitas	Count	0	2	2
		% within BMI	.0%	100.0%	100.0%
		% within Kelompok	.0%	10.0%	5.0%
		% of Total	.0%	5.0%	5.0%
Total	Count	20	20	40	
	% within BMI	50.0%	50.0%	100.0%	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)
Pearson Chi-Square	3.089 ^a	2	.213
Likelihood Ratio	3.869	2	.144
Linear-by-Linear Association	2.581	1	.108
N of Valid Cases	40		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.00.

Durasi * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
Durasi	1-5 th	Count	6	9	15
		% within Durasi	40.0%	60.0%	100.0%
		% within Kelompok	30.0%	45.0%	37.5%
		% of Total	15.0%	22.5%	37.5%
	6-10 th	Count	10	6	16
		% within Durasi	62.5%	37.5%	100.0%
		% within Kelompok	50.0%	30.0%	40.0%
		% of Total	25.0%	15.0%	40.0%
	> 10 th	Count	4	5	9
		% within Durasi	44.4%	55.6%	100.0%
		% within Kelompok	20.0%	25.0%	22.5%
		% of Total	10.0%	12.5%	22.5%
Total	Count	20	20	40	
	% within Durasi	50.0%	50.0%	100.0%	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)
Pearson Chi-Square	1.711 ^a	2	.425
Likelihood Ratio	1.726	2	.422
Linear-by-Linear Association	.169	1	.681
N of Valid Cases	40		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.50.

Jenis Obat * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
Jenis Obat	1 jenis	Count	5	7	12
		% within Jenis Obat	41.7%	58.3%	100.0%
		% within Kelompok	25.0%	35.0%	30.0%

		% of Total	12.5%	17.5%	30.0%
2 Jenis	Count		12	11	23
	% within Jenis Obat		52.2%	47.8%	100.0%
	% within Kelompok		60.0%	55.0%	57.5%
	% of Total		30.0%	27.5%	57.5%
3 Jenis	Count		3	2	5
	% within Jenis Obat		60.0%	40.0%	100.0%
	% within Kelompok		15.0%	10.0%	12.5%
	% of Total		7.5%	5.0%	12.5%
Total	Count		20	20	40
	% within Jenis Obat		50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.577 ^a	2	.749
Likelihood Ratio	.580	2	.748
Linear-by-Linear Association	.556	1	.456
N of Valid Cases	40		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

Kolesterol * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
Kolesterol < 200	Count		14	9	23
	% within Kolesterol		60.9%	39.1%	100.0%
	% within Kelompok		70.0%	45.0%	57.5%

	% of Total	35.0%	22.5%	57.5%
>200	Count	6	11	17
	% within Kolesterol	35.3%	64.7%	100.0%
	% within Kelompok	30.0%	55.0%	42.5%
	% of Total	15.0%	27.5%	42.5%
Total	Count	20	20	40
	% within Kolesterol	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.558 ^a	1	.110	.200	.100
Continuity Correction ^b	1.637	1	.201		
Likelihood Ratio	2.588	1	.108		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2.494	1	.114		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kolesterol (< 200 / >200)	2.852	.777	10.467
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	1.725	.838	3.551
For cohort Kelompok = Gabapentin	.605	.326	1.123
N of Valid Cases	40		

LDL * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hylcobalamin	Gabapentin	
LDL	< 100	Count	1	5	6

	% within LDL	16.7%	83.3%	100.0%
	% within Kelompok	5.0%	25.0%	15.0%
	% of Total	2.5%	12.5%	15.0%
> 100	Count	19	15	34
	% within LDL	55.9%	44.1%	100.0%
	% within Kelompok	95.0%	75.0%	85.0%
	% of Total	47.5%	37.5%	85.0%
Total	Count	20	20	40
	% within LDL	50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.137 ^a	1	.077		
Continuity Correction ^b	1.765	1	.184		
Likelihood Ratio	3.383	1	.066		
Fisher's Exact Test				.182	.091
Linear-by-Linear Association	3.059	1	.080		
N of Valid Cases	40				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for LDL (< 100 / > 100)	.158	.017	1.500
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	.298	.049	1.830
For cohort Kelompok = Gabapentin	1.889	1.122	3.179
N of Valid Cases	40		

HDL * Kelompok

Crosstab

	Kelompok	Total
--	----------	-------

			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
HDL	< 40	Count	8	11	19
		% within HDL	42.1%	57.9%	100.0%
		% within Kelompok	40.0%	55.0%	47.5%
		% of Total	20.0%	27.5%	47.5%
	> 40	Count	12	9	21
		% within HDL	57.1%	42.9%	100.0%
		% within Kelompok	60.0%	45.0%	52.5%
		% of Total	30.0%	22.5%	52.5%
Total	Count		20	20	40
	% within HDL		50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.902 ^a	1	.342	.527	.264
Continuity Correction ^b	.401	1	.527		
Likelihood Ratio	.906	1	.341		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.880	1	.348		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HDL (< 40 / > 40)	.545	.155	1.914
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	.737	.387	1.404
For cohort Kelompok = Gabapentin	1.351	.723	2.524
N of Valid Cases	40		

TG * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
TG	< 150	Count	8	10	18
		% within TG	44.4%	55.6%	100.0%
		% within Kelompok	40.0%	50.0%	45.0%
		% of Total	20.0%	25.0%	45.0%
	> 150	Count	12	10	22
		% within TG	54.5%	45.5%	100.0%
		% within Kelompok	60.0%	50.0%	55.0%
		% of Total	30.0%	25.0%	55.0%
Total	Count		20	20	40
	% within TG		50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.404 ^a	1	.525	.751	.376
Continuity Correction ^b	.101	1	.751		
Likelihood Ratio	.405	1	.525		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.394	1	.530		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for TG (< 150 / > 150)	.667	.191	2.333
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	.815	.429	1.549
For cohort Kelompok = Gabapentin	1.222	.660	2.264
N of Valid Cases	40		

Asam_urat * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Gabapentin+met hycobalamin	Gabapentin	
Asam_urat	< 4	Count	3	1	4
		% within Asam_urat	75.0%	25.0%	100.0%
		% within Kelompok	15.0%	5.0%	10.0%
		% of Total	7.5%	2.5%	10.0%
	> 4	Count	17	19	36
		% within Asam_urat	47.2%	52.8%	100.0%
		% within Kelompok	85.0%	95.0%	90.0%
		% of Total	42.5%	47.5%	90.0%
Total	Count		20	20	40
	% within Asam_urat		50.0%	50.0%	100.0%
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1.111 ^a	1	.292	.605	.302
Continuity Correction ^b	.278	1	.598		
Likelihood Ratio	1.158	1	.282		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1.083	1	.298		
N of Valid Cases	40				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Asam_urat (< 4 / > 4)	3.353	.318	35.364
For cohort Kelompok = Gabapentin+methylcobalamin	1.588	.819	3.082
For cohort Kelompok = Gabapentin	.474	.084	2.659
N of Valid Cases	40		

Crosstabs KELOMPOK Gabapentin

VAS1 * VAS2 Crosstabulation

			VAS2		Total
			Ringan	Sedang	
VAS1	Sedang	Count	4	6	10
		% within VAS1	40.0%	60.0%	100.0%
		% within VAS2	80.0%	40.0%	50.0%
		% of Total	20.0%	30.0%	50.0%
	Berat	Count	1	9	10
		% within VAS1	10.0%	90.0%	100.0%
		% within VAS2	20.0%	60.0%	50.0%
		% of Total	5.0%	45.0%	50.0%
Total	Count	5	15	20	
	% within VAS1	25.0%	75.0%	100.0%	
	% within VAS2	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	25.0%	75.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.400 ^a	1	.121	.303	.152
Continuity Correction ^b	1.067	1	.302		
Likelihood Ratio	2.532	1	.112		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2.280	1	.131		
N of Valid Cases	20				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for VAS1 (Sedang / Berat)	6.000	.532	67.649
For cohort VAS2 = Ringan	4.000	.537	29.805
For cohort VAS2 = Sedang	.667	.386	1.152
N of Valid Cases	20		

Crosstabs KELOMPOK Gabapentin+methylcobalamin

VAS1 * VAS2 Crosstabulation

			VAS2		Total
			Ringan	Sedang	
VAS1	Sedang	Count	7	0	7
		% within VAS1	100.0%	.0%	100.0%
		% within VAS2	38.9%	.0%	35.0%
		% of Total	35.0%	.0%	35.0%
	Berat	Count	11	2	13
		% within VAS1	84.6%	15.4%	100.0%
		% within VAS2	61.1%	100.0%	65.0%
		% of Total	55.0%	10.0%	65.0%
Total	Count		18	2	20
	% within VAS1		90.0%	10.0%	100.0%
	% within VAS2		100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		90.0%	10.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.197 ^a	1	.274	.521	.411
Continuity Correction ^b	.098	1	.755		
Likelihood Ratio	1.841	1	.175		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1.137	1	.286		
N of Valid Cases	20				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .70.

b. Computed only for a 2x2 table

```
NEW FILE.
DATASET NAME DataSet2 WINDOW=FRONT.
T-TEST PAIRS=VAS.0 WITH VAS.3 (PAIRED)
  /CRITERIA=CI (.9500)
  /MISSING=ANALYSIS.
```

T-Test

Notes

Output Created	30-AUG-2017 13:19:36	
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet2
	Filter	<none>
	Weight	<none>

Missing Value Handling	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	20
	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
Syntax	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
		T-TEST PAIRS=VAS.0 WITH VAS.3 (PAIRED)
		/CRITERIA=CI(.9500) /MISSING=ANALYSIS.
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,02

[DataSet2]

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VAS.0	7,10	20	1,165	,261
	VAS.3	2,30	20	,801	,179

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	VAS.0 & VAS.3	20	,699	,001

Paired Samples Test

		Paired Differences				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Pair 1	VAS.0 - VAS.3	4,800	,834	,186	4,410	5,190

T-TEST
 /TESTVAL=0
 /MISSING=ANALYSIS
 /VARIABLES=VAS0.gaba VAS3.gaba
 /CRITERIA=CI (.95) .

T-Test

Notes

Output Created	30-AUG-2017 13:23:11	
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet2
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	21
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST /TESTVAL=0 /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=VAS0.gaba VAS3.gaba /CRITERIA=CI(.95).	
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,02

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAS0.gaba	21	6,62	1,322	,288
VAS3.gaba	20	4,05	1,099	,246

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAS0.gaba	22,945	20	,000	6,619	6,02	7,22
VAS3.gaba	16,480	19	,000	4,050	3,54	4,56

T-Test**Notes**

Output Created		30-AUG-2017 13:24:47
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet2
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	21
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax		T-TEST PAIRS=VAS0.gaba WITH VAS3.gaba (PAIRED) /CRITERIA=CI(.9500) /MISSING=ANALYSIS.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean

Pair 1	VAS0.gaba	6,50	20	1,235	,276
	VAS3.gaba	4,05	20	1,099	,246

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 VAS0.gaba & VAS3.gaba	20	-,058	,808

Paired Samples Test

	Paired Differences				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference	
				Lower	Upper
Pair 1 VAS0.gaba - VAS3.gaba	2,450	1,701	,380	1,654	3,246

T-Test

Notes

Output Created	05-SEP-2017 13:31:08	
Comments		
Input	Data	D:\PROPOSAL DDK KETIK\Untitled2.sav
	Active Dataset	DataSet2
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	40
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST GROUPS=Kelompok(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=VAS0.3.1 /CRITERIA=CI(.95).	
Resources	Processor Time	00:00:00,03
	Elapsed Time	00:00:00,17

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAS0.3.1	Gabapentin+methylcobalamin	20	4,80	,834	,186
	Gabapentin	20	2,50	1,051	,235

Independent Samples

		Levene's Test for Equality of Variances			
		F	Sig.	t	df
VAS0.3.1	Equal variances assumed	1,450	,236	7,667	38
	Equal variances not assumed			7,667	36,121

T-Test**Notes**

Output Created		05-SEP-2017 13:43:44	
Comments			
Input	Data	D:\PROPOSAL DDK KETIK\Untitled2.sav	
	Active Dataset	DataSet2	
	Filter	<none>	
	Weight	<none>	
	Split File	<none>	
	N of Rows in Working Data File	40	
Missing Value Handling		User defined missing values are treated as missing.	
		Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.	
Syntax		T-TEST GROUPS=Kelompok(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=VAS0.1 VAS0.2 /CRITERIA=CI(.95).	
Resources	Processor Time	00:00:00,03	
	Elapsed Time	00:00:00,03	

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAS0.1	Gabapentin+methylcobalamin	20	3,50	1,357	,303
	Gabapentin	20	1,40	1,046	,234
VAS0.2	Gabapentin+methylcobalamin	20	3,95	1,276	,285
	Gabapentin	20	2,10	1,071	,240

Independent Samples T

		Levene's Test for Equality of Variances			
		F	Sig.	t	df
VAS0.1	Equal variances assumed	1,806	,187	5,480	38
	Equal variances not assumed			5,480	35,689
VAS0.2	Equal variances assumed	,313	,579	4,965	38
	Equal variances not assumed			4,965	36,890